

**DER EINFLUSS VON TEMPERATUR  
UND EXTRAZELLULÄRER  
ELEKTROLYTKONZENTRATION  
AUF ENERGIESTOFFWECHSEL UND  
KATIONENGEHALT KONSERVIERTER HERZEN  
UND DEREN ERHOLUNG**

Hans-Peter Klein

1976



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



AUS DER HERZCHIRURGISCHEN KLINIK  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof.Dr.W.Klinner

UND DER KLINIK FÜR HERZ-UND GEFÄßCHIRURGIE  
AM DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.F.Sebening

DER EINFLUß VON TEMPERATUR UND EXTRAZELLULÄRER ELEKTROLYT-  
KONZENTRATION AUF ENERGISTOFFWECHSEL UND KATIONENGEHALT  
KONSERVIERTER HERZEN UND DEREN ERHOLUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Peter Klein

aus

Otterberg

1976

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
München

Berichterstatter: Prof.Dr.F.Sebening

Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.Klinner

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.08.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG  
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

## INHALT

### A. Vorwort

### B. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Die Bedeutung der Arbeit 2

3. Die Aufgaben der Arbeit 3

4. Die Verantwortung der Arbeit 4

5. Die Zusammenarbeit der Arbeit 5

6. Die Entwicklung der Arbeit 6

7. Die Zukunft der Arbeit 7

8. Die Bedeutung der Arbeit für die Gesellschaft 8

9. Die Bedeutung der Arbeit für den Einzelnen 9

10. Die Bedeutung der Arbeit für die Nation 10

11. Die Bedeutung der Arbeit für die Welt 11

### C. Literaturverzeichnis

1. Die Bedeutung der Arbeit 1

2. Die Aufgaben der Arbeit 2

3. Die Verantwortung der Arbeit 3

4. Die Zusammenarbeit der Arbeit 4

5. Die Entwicklung der Arbeit 5

6. Die Zukunft der Arbeit 6

7. Die Bedeutung der Arbeit für die Gesellschaft 7

8. Die Bedeutung der Arbeit für den Einzelnen 8

9. Die Bedeutung der Arbeit für die Nation 9

10. Die Bedeutung der Arbeit für die Welt 10

11. Die Bedeutung der Arbeit für die Menschheit 11

12. Die Bedeutung der Arbeit für die Zukunft 12

13. Die Bedeutung der Arbeit für die Welt 13

14. Die Bedeutung der Arbeit für die Menschheit 14

15. Die Bedeutung der Arbeit für die Zukunft 15

16. Die Bedeutung der Arbeit für die Welt 16



## INHALT

### A. EINLEITUNG

### B. METHODIK

#### I. Versuchstiere und Operationstechnik

#### II. Konservierungsverfahren

##### 1. hypotherme Dauerperfusion

##### 2. hypotherme Lagerung

#### III. Normotherme Réperfusion

#### IV. Meß- und Bestimmungsmethoden

##### 1. Metabolite im Myokardgewebe

##### 2. Elektrolyte und Wassergehalt im Myokardgewebe.

#### V. Eigene Untersuchungen

##### 1. Definitionen

##### 2. Versuchsgruppen

### C. ERGEBNISSE

#### I. Gewebismetabolite nach hypothermer Konservierung

##### 1. Aerobe Dauerperfusion

###### a. bei 15°C

###### b. bei 10°C

###### c. bei 2°C

##### 2. Anaerobe Lagerung in Ringerlösung

###### a. bei 15°C

###### b. bei 10°C

###### c. bei 2°C

##### 3. Anaerobe Lagerung in intrazellulärem Milieu (2°C)

#### II. Elektrolyt- und Wasseranteil des Gewebes nach hypothermer Konservierung.

##### 1. Aerobe Dauerperfusion

###### a. bei 15°C

###### b. bei 10°C

###### c. bei 2°C

2. Anaerobe Lagerung in Ringerlösung

- a. bei  $15^{\circ}\text{C}$
- b. bei  $10^{\circ}\text{C}$
- c. bei  $2^{\circ}\text{C}$

3. Anaerobe Lagerung in intrazellulärem Milieu ( $2^{\circ}\text{C}$ )

III. Erholung der konservierten Herzen

1. Reperfusionsdauer 15 min.

- a. Abkühlkontrollen und dauerperfundierte Herzen
- b. gelagerte Herzen

2. Reperfusionsdauer 30 min.

3. Reperfusionsdauer 45 min.

IV. EKG-Auswertung

D. DISKUSSION

I. Zur Konservierung

1. Metabolite

- a. anaerobe Lagerung
- b. aerobe Dauerperfusion

2. Elektrolyte und Wassergehalt

II. Zur Erholung

1. Metabolite

- a. anaerobe Lagerung
- b. aerobe Dauerperfusion

2. Gewebswasser- und Kationenengehalt

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATUR

G. LEBENS LAUF

## A. EINLEITUNG

Die klinische Anwendung von Transplantationsoperationen verlangt die Entwicklung einer optimalen Konservierung für das betreffende Organ. Die schonendste Art der Behandlung dürfte darin bestehen, die Zeit zwischen der Organentnahme aus einem vitalen Spender und der Übertragungsoperation möglichst kurz zu halten.

Die homologe Verpflanzung eines lebenswichtigen unpaaren Organs wie des Herzens erfordert aber in der Praxis wegen der notwendigen Entnahme aus einem toten Spender bei der Auswahl eines geeigneten Empfängers häufig eine Organverschickung. Dazu benötigt man ein Konservierungsverfahren, das bei geringen Gewebsschäden eine mehrstündige Aufbewahrung erlaubt. (Übersichtsarbeiten: 20, 84, 10, 22, 41, 64, 68, 75, 85)

Die Senkung des Energiebedarfs während der Konservierung gelingt besonders leicht durch die tiefe Hypothermie bis  $0^{\circ}\text{C}$ . (9, 13, 32, 33, 61, 67, 70, 72, 83, 85, 90)

Die weitere Verlangsamung des Metabolismus wird durch die tiefe Hypothermie unter  $0^{\circ}\text{C}$  mit Verhinderung des Gewebsgefrierens durch Schutzmittel wie Glycerol oder Dimethylsulfoxid (73) oder durch Gefrierens des Gewebes erreicht. Zur Organkonservierung erwiesen sich bisher Temperaturen unter dem Gefrierpunkt jedoch als nicht geeignet. (55)

In Ergänzung der hypothermen Stoffwechselerlangsamung kann bei der experimentellen Herzentnahme der energetisch verlustreiche anoxische Herzstillstand vermieden werden, wodurch das Ausgangspotential an energiereichen Phosphaten für die Konservierungsdauer besser erhalten bleibt. Dazu eignet sich die Injektion depolarisierender Elektrolytlösungen in die Koronargefäße (76, 86), denen noch pharmakologische Zusätze wie Acetylcholin oder Lokalanaesthetica beigelegt werden können (13)

Trotz dieser Maßnahmen entsteht bei anaerobem Stoffwechsel in jedem Fall ein Energiedefizit. (13,45,47,48,52,61,63,68,69,101) Daher wurde zur Konservierung der Herzen die Koronarperfusion mit sauerstoff-und substratangereicherten biologischen und künstlichen Lösungen verschiedener Zusammensetzung vorgeschlagen. (10,20,40,85) Auch die hypotherme Lagerung in Sauerstoffüberdruck und die Sauerstoffanreicherung der Konservierungsflüssigkeit wurde angewendet. (8,9,41,68,74,75,95)

Bei Untersuchungen des Wasser-und Elektrolytgehaltes konservierter Organe konnte gesehen werden, daß bei den geschilderten Methoden das Gewebe immer Wasser und Natrium aufnahm, dabei aber Kalium verlor. (12,51,77,87) Durch diese Beobachtung wurden zuerst Keeler et al. (56) und später Collins (23) veranlasst, bei der Nierenkonservierung zur Perfusion kaliumreiche, dabei natriumarme Lösungen zu benutzen. Danach sahen sie geringere Elektrolytverschiebungen und eine besserer Erholung nach der Transplantation.

Zur Beurteilung des Konservierungsverfahrens müssen also neben den üblichen biochemischen Untersuchungen des Gewebes auch deren Änderungen im Elektrolytgehalt und Wasseranteil berücksichtigt werden, auf die die Aufmerksamkeit besonders durch Untersuchungen über die Kälteschwellung in Hypothermie gelenkt wurden. (11,12,77,78,87)

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Rattenherz als Modell benutzt. Zur funktionellen Beurteilung seiner Erholungsfähigkeit wurde eine Modifikation der heterotopen Transplantation, nämlich die parabiotische Perfusion über die Aortenwurzel von den Halsgefäßen eines allogenen Wirtes verwendet. Infolge der unphysiologischen Druck-und Volumenarbeit erlaubt diese Anordnung keine Funktionsdeutung, ermöglicht jedoch die Beobachtung der elektrischen und mechanischen Aktivitätsaufnahme und durch die chemische Analyse der Herzen

nach unterschiedlicher Erholungsdauer eine dynamische Betrachtung der metabolischen Vorgänge.

Es sollten vier Fragen beantwortet werden:

1. Der Einfluß verschiedener Konservierungstemperaturen (2,10,15°C) auf Metabolit-Kationen-und Wassergehalt der Herzen.
2. Das Verhalten dieser Größen bei anaerober Lagerung in Ringerlösung im Vergleich zur Dauerperfusion mit sauerstoffäquilibrierter Ringerlösung.
3. Die Auswirkung einer Vorperfusion der Koronargefäße mit einer Lösung annähernd intrazellulärer Ionenkonzentration.
4. Die Rückbildung der Veränderungen während einer parabiologischen Reperfusion bis zu 45 min.

## B.METHODIK

### I.Versuchstiere und Operationstechnik

Für die Versuche wurden männliche Sprague-Dawley Ratten von  $300 \pm 50$  g Körpergewicht verwendet. Die Tiere wurden mit einer Dosis von 360 mg/kg KG intraperitoneal narkotisiert. Die Gerinnungshemmung erfolgte mit 4 mg/kg KG Heparin<sup>1)</sup> i.v.

Die Organspendertiere wurden nach Tracheotomie volumenkontrolliert<sup>2)</sup> beatmet und durch parasternale Thorakotomie eröffnet. Nach Darstellung des Aortenbogens einschließlich der abführenden Kopfgefäße und der Arteria pulmonalis wurde über die A. carotis com. dextra in die Aorta ascendens eine Kanüle eingebunden und das Tier heparinisiert. Nach Ligatur der Aorta proximal vom Abgang des linken Kopfgefäßes wurde die A. pulmonalis geöffnet und das Herz nach offener Durchtrennung der zu- und abführenden Gefäße entnommen. (Op-Dauer  $12 \pm 2$  min.)

Die Koronargefäße des Herzens wurden 45 sec. nach Organentnahme mittels 5 ml einer auf  $2^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Ringerlösung mit einem Druck von 75 mm Hg leergespült.

Anstelle der Ringerlösung wurden in einer weiteren Gruppe bei sonst gleichen Bedingungen 5 ml einer von Collins(23) angegebenen Lösung annähernd intrazellulärer Ionenkonzentration benutzt, deren Zusammensetzung in Tabelle 1 angegeben ist. Weggelassen wurden dabei die Bestandteile Procain-HCl (0,1 g/l) und Phenoxybenzamin. (0,025 g/l) Zur Verhinderung der Auskristallisation wurden beide Lösungsbestandteile unmittelbar vor den Versuchen gemischt.

---

1) Heparin "Novo"

2) Beatmungspumpe nach Schuler, Fa. Braun, Melsungen

Tabelle 1: Lösung mit annähernd intrazellulärer Ionenkonzentration nach Collins.(23)

|        |   |                                                     |           |   |          |
|--------|---|-----------------------------------------------------|-----------|---|----------|
| Teil 1 | : | $\text{KH}_2\text{PO}_4$                            | 15 mval/l | = | 2,05 g/l |
|        |   | $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ | 85 mval/l | = | 9,7 g/l  |
|        |   | KCl                                                 | 15 mval/l | = | 1,12 g/l |
|        |   | $\text{NaHCO}_3$                                    | 10 mval/l | = | 0,84 g/l |
| Teil 2 | : | Glucose                                             |           |   | 25,0 g/l |
|        |   | $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$          | 60 mval/l | = | 7.38 g/l |

## II. Konservierungsverfahren

### 1. hypotherme Dauerperfusion

Die Dauerperfusion erfolgte retrograd über die Aortenkanüle. Als Perfusionsflüssigkeit diente Ringerlösung, die mit Sauerstoff durch Einleiten des Gases in den Vorratsbehälter äquilibriert wurde. Die Temperierung des Perfusats erfolgte durch einen Wärmeaustauscher im Umwälzbehälter eines Kühlthermostaten. Dabei wurden die Herzen perfusisotherm in Glasröhrchen im Umwälzbehälter aufbewahrt. Der Perfusionsdruck von 60 cm Wassersäule entstand durch Höhendifferenz zwischen Herzen und Vorratsbehälter.

### 2. hypotherme Lagerung

Zur Temperierung auf 2, 10. und 15°C wurden die in Ringerlösung liegenden Herzen im Umwälzbehälter des Thermostaten bei einer Temperaturkonstanz von  $\pm 1^\circ\text{C}$  gelagert.

### III. Normotherme Reperfusion

Um die Reversibilität der während der Konservierung eingetretenen Stoffwechselveränderungen untersuchen zu können, wurde ein Modell entwickelt, das erlaubt, die Herzen durch Koronarperfusion mit dem Blut eines Organempfängers wiederzubeleben.

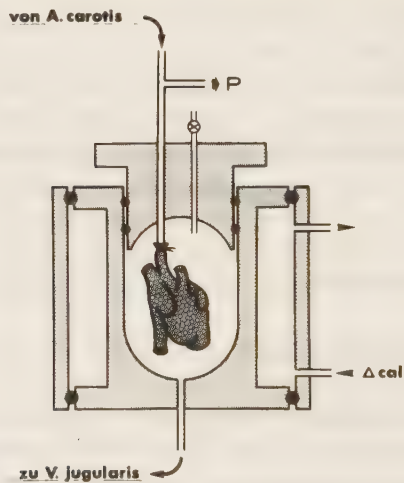


Abb. 1 : Extrakorporales Transplantationsmodell für das Rattenherz

Abb. 1 zeigt die Plexiglas-Kammer, in der das Spenderorgan von einem isogenen Empfänger parabiotisch perfundiert wird. Dabei ist die Aorta des isolierten Herzens über eine Kanüle im Kammerdeckel ligiert, die ihrerseits über einen Silikonkatheter mit der A. carotis com. des Wirts verbunden ist. Der Ausfluß der Kammer wird über einen Katheter in die V. jugularis des Tieres geleitet. Das Füllvolumen der im Versuch mit einer kolloidalen Plasmaersatzlösung<sup>3)</sup> gefüllten Kammer beträgt 5 ml.

3) Gelifundol, Fa. Biotest, Ffm.

Eine doppelte Wandung erlaubt die Temperierung des Inhalts auf 37°C.

Die Zeit zwischen dem Ende der 4-stündigen Konservierung und der wiederdurchblutung wurde auf 3 min.normiert.

Der linke Ventrikel wurde punktiert, um bei einer möglichen Aortenklappeninsuffizienz eine Überdehnung der linken Kammer zu verhindern.

Der Perfusionsdruck wurde seitständig an der arteriellen Kanüle über einen Druckwandler<sup>4)</sup> auf einer Trägerfrequenzbrücke<sup>5)</sup> gemessen. Das EKG wurde am arteriellen und venösen Stutzen in Herzlängsachse abgeleitet und mit dem Perfusionsdruck auf einem Zweikanalschreiber<sup>6)</sup> kontinuierlich registriert. Die Auskühlung des narkotisierten Wirtes wurde durch Wärmebestrahlung verhindert.

Am Versuchsende wurde das Herz an der Vorhof-Kammergrenze durchschnitten, durch Abtupfen vom Blutinhalt und anhaftendem Blut befreit und sofort in flüssigen Stickstoff durch Gefrierstopp(Wollenberger 101) fixiert.

---

4) P 23 Db, Fa Statham, Puerto Rico

5) Fa Hellige, Freiburg

6) Fa Schwarzer, München

#### IV. Meß-und Bestimmungsmethoden

##### 1. Metabolite des Myokardgewebes

Zur Bestimmung der Metabolite wurde die gefrorene Ventrikelmuskulatur von anhaftendem Blut und Ringerlösung befreit, unter flüssigem Stickstoff gemörsert, darauf im 10-fachen Volumen Perchlorsäure (6,6%) enteweißt und homogenisiert. Im neutralisierten Überstand wurden mit enzymatisch-optischen Methoden (4) folgende Metabolite des anaeroben und aeroben Energiestoffwechsels gemessen:

Kreatinphosphat (KrP), Adenosintri-di- und Monophosphat (ATP, ADP, AMP), Milchsäure (MS), Brenztraubensäure (BTS).

Berechnet wurden ferner die Summe der energiereichen Phosphate (SP), der Adennucleotide (SAP), sowie die Quotienten ATP/ADP und MS/BTS.

##### 2. Elektrolyte und Wassergehalt im Myokardgewebe

Zur Bestimmung des  $H_2O$ -Gehaltes und der Kationenkonzentration ( $Na^+$ ,  $K^+$ ) wurde die Methode nach Burck und Staib (93) modifiziert: unter flüssigem Stickstoff wird ein  $100 \pm 20$  mg wiegendes Stück der Ventrikelmuskulatur abgelöst und in einem langhalsigen verschließbaren Glaskolben gewogen.

Die Kolben wurden zuvor mit Chromschwefelsäure gereinigt und eine halbe Stunde vor Gebrauch aus dem Trockenschrank in einen Exsiccator gelegt. Aus dem Leer- und Einwaagegewicht des Kölbchens errechnete sich das Frischgewicht (FG) des Gewebestückchens.

Darauf wurden die Proben bis zur Gewichtskonstanz im Trockenschrank bei  $110^\circ C$  aufbewahrt. Dieser Vorgang benötigte wegen der Enge der Kolbenhälse 2 Tage.

Nach der Wägung zur Bestimmung des Trockengewichtes (TG) erfolgte die feuchte Veraschung des getrockneten Gewebes im

gleichen Kolben durch Zugabe von 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure. Nach 10-minütigem Erhitzen und Abkühlen wurden einige Tropfen Perhydrol (= 30%  $H_2O_2$ ) zugegeben und erneut erhitzt, bis der Kolbeninhalt wasserklar war. Nach dem Abkühlen wurde der Kolben mit aqua bidest. bis zur 20 ml Eichmarke aufgefüllt und Natrium bei 589 nm, Kalium bei 767 nm flammenphotometrisch<sup>7)</sup> gemessen.

Die Eichlösung zur Vergleichsmessung bestand aus 10 ml Stammlösung (Burck 14), 2,5 ml konz. Schwefelsäure und aqua bidest. ad 100 ml.

Der Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure zur Eichlösung erfolgte, um ihre Viskosität und Oberflächenspannung der Meßprobe anzugleichen, da sich sonst die Zerstäubungseigenschaften des Flammenphotometers ändern und bei säurefreien Eichlösungen erhöhte Natrium- und Kaliumwerte gemessen werden. (93)

Der  $H_2O$ -Gehalt der Gewebeproben wird aus der Differenz zwischen Feucht- u. Trockengewicht bestimmt:

$$H_2O (\% FG) = 100 (FG - TG) FG^{-1}$$

Für die Errechnung des Gesamtgewebsgehaltes an Natrium und Kalium gilt die Gleichung:

$$Na^+, K^+ (mval/FG, TG) = Emission(Skt) \cdot 100 \cdot Einwaage(FG, TG^{-1})$$

---

<sup>7)</sup> Eppendorf "Netheler und Hinz", Hamburg

## V. Eigene Untersuchungen

### 1. Definitionen

a. Nullherzen werden den Tieren nach dem für alle Versuchsgruppen gleichen operativen Verfahren entnommen und ohne Vorperfusion mit gekühlter Ringerlösung in flüssigem Stickstoff gefriergestoppt.

b. Abkühlkontrollen werden 45 sec. nach Herzentnahme mit 5 ml auf 2°C abgekühlter Ringerlösung durchspült und entweder gefriergestoppt oder nach 3 min. der Erholung zugeführt.

c. Konservierungsherzen werden wie die Abkühlkontrollen behandelt, zusätzlich aber noch nach verschiedenen Verfahren über 4 Stunden konserviert.

### 2. Versuchsgruppen

In Klammern ist jeweils die Anzahl der Versuche angegeben.

a. Nullherzen (10)

b. Abkühlkontrollen (10), Reperfusion 15' (10), 30' (7), 45' (9)

c. aerobe Dauerperfusion

bei 15°C (7)

Reperfusion 15' (6)

bei 10°C (7)

Reperfusion 15' (7)

bei 2°C (9)

Reperfusion 15' (10), 30' (10), 45' (7)

d. anaerobe Lagerung in Ringerlösung

bei 15°C (8)

Reperfusion 15' (7), 30' (6), 45' (7)

bei 10°C (7)

Reperfusion 15' (7), 30' (6), 45' (6)

bei 2°C (10)

Reperfusion 15' (10), 30' (10), 45' (6)

- e. anaerobe Lagerung nach Vorperfusion mit "intrazellulärem Milieu"

bei 2°C (14)

Reperfusion 15' (9), 30' (7), 45' (9)

## C. ERGEBNISSE

### I. Gewebsmetabolite nach hypothermer Konservierung.

Eine Übersicht der metabolischen Veränderungen in allen Gruppen gibt die Tabelle 2. Die Besprechung der einzelnen Gruppenergebnisse soll durch eine zusätzliche zusammengefaßte Darstellung wichtiger Metabolite und Stoffwechselquotienten (KrP, ATP, SAP, MS, ATP/ADP) erleichtert werden.

#### 1. Aerobe Dauerperfusion

Bei Anwesenheit von Sauerstoff für aerobe Stoffwechselschritte weisen die so konservierten Herzen nach 4 Stunden folgenden Metabolitgehalt auf. (Tab. 2,3)

Tabelle 3 : Aerobe Dauerperfusion-Vergleich einiger Metabolitwerte des Rattenmyokards mit den Abkühlkontrollen.

| Versuchsgruppe   | KrP          | ATP          | SAP          | MS            | ATP/ADP       |
|------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Abkühlkontrollen | 5.60         | 3.94         | 6.20         | 1.72          | 3.06          |
| 15°C-Dauerperf.  | 2.30<br>41.1 | 2.58<br>65.5 | 4.54<br>73.2 | 1.83<br>106.3 | 2.60<br>85.0  |
| 10°C-Dauerperf.  | 2.30<br>41.1 | 2.26<br>57.4 | 3.78<br>61.0 | 0.70<br>40.7  | 2.98<br>97.4  |
| 2°C-Dauerperf.   | 4.91<br>87.7 | 3.13<br>79.5 | 4.99<br>80.5 | 0.52<br>30.0  | 3.17<br>103.6 |

Angegeben ist der Mittelwert ( $\mu\text{mol/g FG}$ ) und darunter dieser als Prozent des Kontrollwertes.

Tabelle 2 : Metabolitgehalt des Rattenmyokards aller Gruppen nach Konservierungsende

| Versuchsgruppe                  | KrP           | ATP           | ADP           | AMP           | MS            | BTS            | SAP           | SP              | $\frac{MS}{BTS}$ | $\frac{ATP}{ADP}$ |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Nullherzen                      | 4.21<br>+0.20 | 3.93<br>+0.19 | 1.56<br>+0.07 | 1.16<br>+0.06 | 2.49<br>+0.35 | 0.12<br>+0.01  | 6.65<br>+0.23 | 10.86<br>+ 0.32 | 23.1<br>+ 4.5    | 2.55<br>+0.15     |
| Abkühlkontr.                    | 5.60<br>+0.26 | 3.94<br>+0.10 | 1.31<br>+0.46 | 0.95<br>+0.03 | 1.72<br>+0.30 | 0.06<br>+0.01  | 6.20<br>+0.1  | 11.80<br>+ 0.29 | 30.2<br>+ 4.2    | 3.06<br>+0.15     |
| 15°C Perf.                      | 2.30<br>+0.17 | 2.58<br>+0.11 | 1.00<br>+0.06 | 0.95<br>+0.04 | 1.83<br>+0.60 | 0.06<br>+0.01  | 4.54<br>+0.14 | 6.84<br>+ 0.24  | 35.1<br>+17.0    | 2.60<br>+0.60     |
| 10°C Perf.                      | 2.30<br>+0.21 | 2.26<br>+0.20 | 0.77<br>+0.07 | 0.75<br>+0.06 | 0.70<br>+0.07 | 0.04<br>+0.004 | 3.78<br>+0.30 | 6.08<br>+ 0.42  | 19.2<br>+ 3.3    | 2.98<br>+0.25     |
| 15°C Lagerung                   | 0.28<br>+0.08 | 0.25<br>+0.10 | 0.32<br>+0.02 | 2.51<br>+0.11 | 24.2<br>+2.15 | 0.05<br>+0.00  | 3.08<br>+0.08 | 3.29<br>+0.12   | 460.6<br>+46.2   | 0.46<br>+0.10     |
| 10°C Lagerung                   | 0.50<br>+0.08 | 0.67<br>+0.09 | 0.68<br>+0.02 | 2.48<br>+0.08 | 26.1<br>+1.83 | 0.06<br>+0.01  | 3.83<br>+0.17 | 4.33<br>+0.20   | 435.1<br>+43.8   | 0.99<br>+0.09     |
| 2°C Lag.intra-<br>zell.vorperf. | 0.59<br>+0.17 | 2.39<br>+0.19 | 1.70<br>+0.07 | 1.11<br>+0.05 | 15.0<br>+0.45 | 0.07<br>+0.01  | 5.08<br>+0.12 | 5.50<br>+0.23   | 243.8<br>+22.6   | 1.35<br>+0.10     |

Angabe ist der Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler des Mittelwertes (  $\mu\text{mol/g FG}$  )

a. bei 15°C Dauerperfusion

Nach 4 Stunden ist noch etwa 40% des KrP vorhanden. Verhältnismäßig höher liegt die Konzentration an ATP und SAP mit 65% und 73%. Die Milchsäurekonzentration unterscheidet sich kaum von dem Abkühlkontrollwert.

b. bei 10°C Dauerperfusion

Bei gleichem KrP-Anteil hat sich bei der 5°C niederen Aufbewahrungstemperatur von 10°C die Konzentration der Summe der Adennucleotide und des ATP gering vermindert. Die Milchsäurekonzentration fiel auf 40% des Ausgangswertes.

c. bei 2°C Dauerperfusion

Die Herzen mit der niedrigsten Konservierungstemperatur weisen mit 4.91  $\mu\text{mol/g}$  FG einen fast normalen Anteil an Kreatinphosphat auf, auch ATP und SAP sind gegenüber dem Ausgangsgehalt nur um 20% erniedrigt. Wie in den vorhergehenden Gruppen differiert der Quotient ATP/ADP nur gering von den Kontrollwerten. Auch die Konzentration an Brenztraubensäure weicht bei gegenüber den Kontrollen etwa um die Hälfte verringerten Werten in den 3 Gruppen nur unwesentlich voneinander ab.

In der Abbildung 2 werden die geschilderten Beziehungen gezeigt.

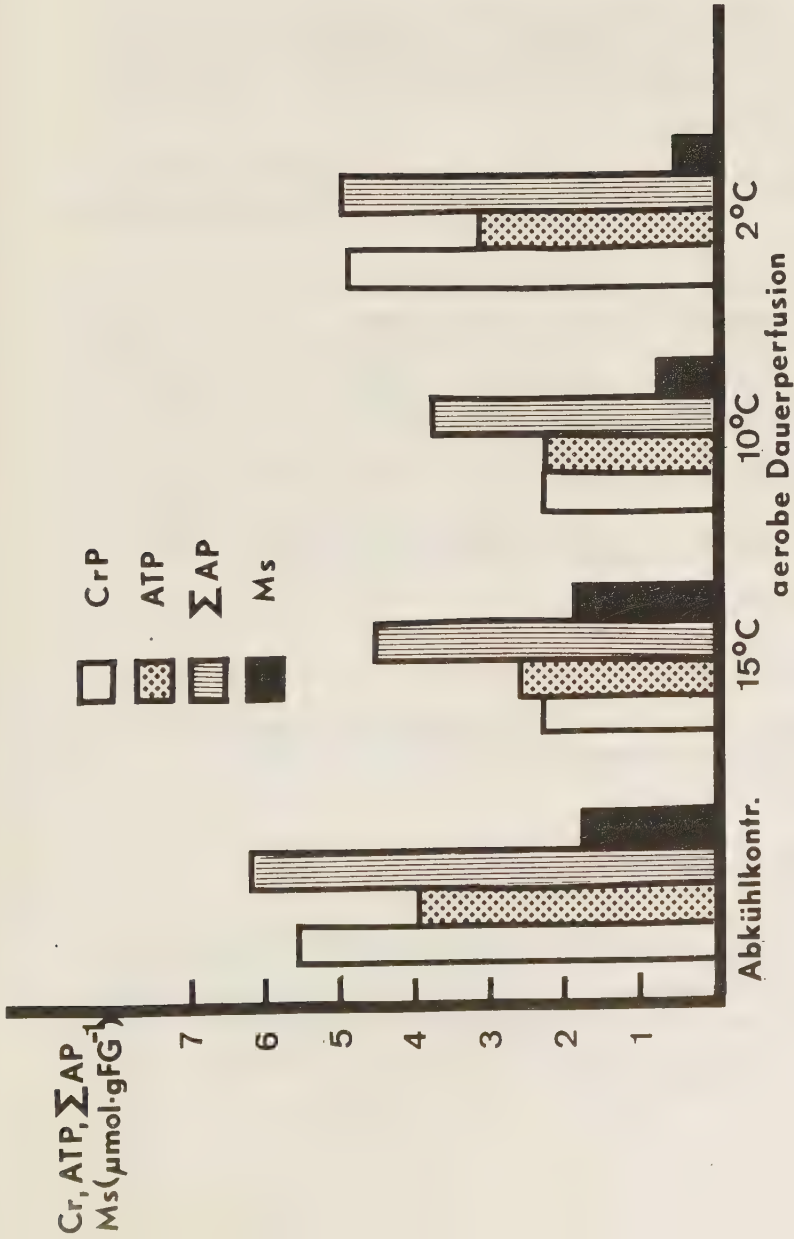


Abb. 2 : CrP, ATP, SAP und MS ( $\mu\text{mol/g FG}$ ) der aerob dauerperfundierten Herzen und der Abkühlkontrollen.

## 2. Anaerobe Lagerung

Ohne die Möglichkeit der Sauerstoffverwertung für aerobe Energiebereitstellung ändern sich die Metabolitgehalte der bei gleichen Temperaturen aufbewahrten Herzen wie folgt: (Tabelle 2,4)

Tabelle 4: Anaerobe Lagerung-Vergleich einiger Metabolitwerte des Rattenmyokards mit den Abkühlkontrollen.

| Versuchsgruppe   | KrP         | ATP          | SAP          | MS             | ATP/ADP      |
|------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
| Abkühlkontrollen | 5.60        | 3.94         | 6.20         | 1.72           | 3.06         |
| 15°C Lagerung    | 0.28<br>5.0 | 0.25<br>6.3  | 3.08<br>49.7 | 24.2<br>1408.0 | 0.46<br>15.0 |
| 10°C Lagerung    | 0.50<br>8.9 | 0.67<br>17.0 | 3.83<br>61.8 | 26.1<br>1518.0 | 0.99<br>32.3 |
| 2°C Lagerung     | 0.31<br>5.5 | 2.77<br>70.7 | 5.56<br>89.7 | 14.8<br>862.0  | 1.66<br>54.2 |

Angegeben ist der Mittelwert ( $\mu\text{mol/g FG}$ ) und darunter dieser als Prozent der Abkühlkontrollen.

### a. bei 15°C Lagerung

Die Konzentration der energiereichen Phosphate CrP und ATP sank stark ab und erreichte Werte unter 10% der Ausgangslage. Dafür vermehrte sich das energieärmste Adeninnucleotid AMP um 164%, die Gesamtsumme dieser Verbindungen (SAP) verringerte sich dennoch auf die Hälfte. Der Milchsäuregehalt stieg bei der Anaerobiose auf über das 10-fache.

b. bei 10°C Lagerung

Hier ist der entstandene Verlust an phosphorylierten Verbindungen etwas geringer, der Milchsäureanstieg erfolgt im gleichen Maße. Das Verhältnis ATP/ADP, das für die freiwerdende Energie bei der ATP-Hydrolyse entscheidend ist (Karlsson 54), ist mit einem Wert um 1.0 doppelt so hoch wie in der ersten Gruppe.

c. bei 2°C Lagerung

Bei Annäherung der Konservierungstemperatur an den Gefrierpunkt des Wassers fallen die mit 71% und 90% des Kontrollwertes nur wenig gesunkenen Konzentrationen an ATP und SAP im deutlichen Unterschied zu den vorhergehenden Gruppen ins Auge. Entsprechend steigt auch der ATP/ADP-Quotient. Dagegen verringert sich die Milchsäurebildung fast um die Hälfte. Lediglich der KrP Gehalt ist mit 0.31  $\mu\text{mol/g}$  FG ebenso wie in den wärmer gelagerten Herzen niedrig. Diese Beziehungen sind in Abbildung 3 wiedergegeben.

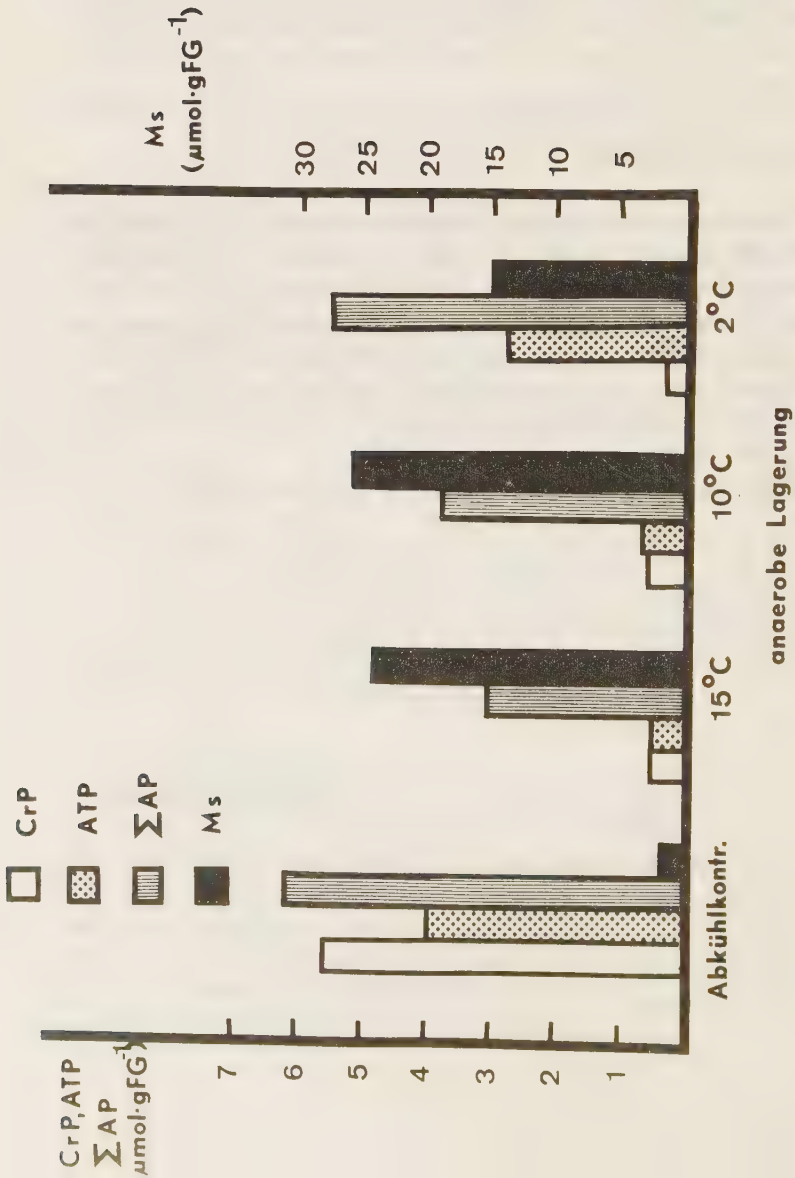


Abb. 3 : CrP, ATP, SAP und MS (μmol/g FG) der anaerob in Ringerlösung gelagerten Herzen und der Abkühlkontrollen.

### 3. Anaerobe Lagerung in intrazellulärem Milieu (2°C )

das Gefäßbett dieser bei 2°C gelagerten Organe wurde vorher mit einer Lösung annähernd intrazellulärer Ionenkonzentration (Tab.1) durchspült. Dabei ergaben sich im Metabolitgehalt gegenüber den isotherm aufbewahrten, nur mit Ringerlösung vorgespülten Herzen keine wesentlichen Unterschiede. (Tab.5)

Tabelle 5 : Anaerobe Lagerung im intrazellulärem Milieu.  
Vergleich einiger Metabolitwerte des Ratten-  
myokards mit den Abkühlkontrollen.

| Versuchsgruppe                  | KrP          | ATP          | SAP          | MS            | ATP/ADP      |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| Abkühlkontrollen                | 5.60         | 3.94         | 6.20         | 1.72          | 3.06         |
| 2°C Lag.intra-<br>zell.vorperf. | 0.59<br>10.5 | 2.39<br>60.7 | 5.08<br>81.9 | 15.0<br>872.0 | 1.35<br>44.1 |

Angegeben ist der Mittelwert ( $\mu\text{mol/g FG}$ ) und darunter dieser als Prozent der Abkühlkontrollen.

Vom KrP der Ausgangslage liegen nur noch 10% vor, der ATP-Anteil nahm dagegen während der 4 Stunden nur um 39 % ab, die Summe der Adeninnucleotide wegen der gestiegenen Konzentration an Mono- und Diphosphaten sogar nur um 18%. Die Milchsäurezunahme des Myokards um das 14-fache entspricht genau dem der Gruppe I 2c.

Tabelle 6 : Kationengehalt und Wasseranteil des Rattenmyokards nach Konservierungsende

| Versuchsgruppe                  | H <sub>2</sub> O | Na/FG          | K/FG           | Na/TG          | K/TG           | Na <sup>+</sup> <sub>TG</sub> /K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | H <sub>2</sub> O/TG |
|---------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|
| Nullherzen                      | 78.13<br>+0.41   | 39.85<br>+1.03 | 79.1<br>+1.07  | 183.0<br>+4.8  | 369.1<br>+8.5  | 0.50<br>+0.02                                               | 3.59<br>+0.08       |
| Abkühlkontr.                    | 79.72<br>+0.47   | 47.73<br>+0.82 | 71.81<br>+0.57 | 232.4<br>+8.8  | 359.3<br>+8.0  | 0.65<br>+0.02                                               | 3.95<br>+0.14       |
| 15°C Perf.                      | 84.61<br>+0.86   | 81.58<br>+2.97 | 39.98<br>+2.87 | 493.6<br>+25.3 | 261.5<br>+13.6 | 2.13<br>+0.21                                               | 5.65<br>+0.46       |
| 10°C Perf.                      | 87.29<br>+0.62   | 90.11<br>+2.34 | 34.89<br>+1.89 | 715.9<br>+39.5 | 273.7<br>+9.9  | 2.64<br>+0.30                                               | 6.98<br>+0.40       |
| 15°C Lagerung                   | 81.17<br>+0.52   | 43.83<br>+12.2 | 60.54<br>+1.60 | 235.1<br>+11.8 | 322.1<br>+5.7  | 0.73<br>+0.03                                               | 4.34<br>+0.14       |
| 10°C Lagerung                   | 82.38<br>+0.76   | 53.03<br>+3.1  | 61.77<br>+2.25 | 308.3<br>+29.2 | 351.3<br>+4.2  | 0.87<br>+0.08                                               | 4.74<br>+0.25       |
| 2°C Lag.intra-<br>zell.vorperf. | 81.05<br>+0.20   | 42.48<br>+1.28 | 80.2<br>+1.67  | 229.1<br>+10.2 | 438.1<br>+12.4 | 0.53<br>+0.02                                               | 4.25<br>+0.06       |

Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler des Mittelwertes, Wassergehalt in Prozent, Kationengehalt Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> in mval/kg FG oder TG.

## II. Elektrolyt-und Wasseranteil des Gewebes nach hypothermer Konservierung

Diese Untersuchung möchte neben den Bestimmungen des Metabolitgehaltes besonders die Veränderungen im Kationengehalt sowie im Wasseranteil des Rattenmyokards während unterschiedlicher Konservierungsverfahren darstellen und mögliche Zusammenhänge aufzeigen.

In Tabelle 6 sind die diesbezüglichen Ergebnisse aller Untersuchungsgruppen wiedergegeben. Die Kationenkonzentration kann auf das Frischgewicht (FG) wie auf das Trockengewicht (TG) bezogen werden, wobei der letzteren Beziehung wegen des nicht variablen Trockengewichts die größere Aussagekraft zukommt. Die Trockengewichtsbeziehung wird auch zum Vergleich mit den Kontrollwerten (Abkühlkontrollen) herangezogen.

### 1. Aerobe Dauerperfusion mit Ringerlösung

Neben der Übersichtstab. 6 stellt Tab. 7 nochmals hervorhoben die wichtigsten Ergebnisse dieser Serie dar.

Tab. 7 : Wasser-und Kationengehalt des Rattenmyokards nach aerober Dauerperfusion

| Versuchsgruppe   | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> |
|------------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| Abkühlkontrollen | 79.72            | 232.4           | 359.3          | 0.65                            |
| 15°C Perfusion   | 84.61<br>106.1   | 493.6<br>212.4  | 261.5<br>72.8  | 2.13<br>327.7                   |
| 10°C Perfusion   | 87.29<br>109.5   | 715.96<br>308.0 | 273.7<br>76.2  | 2.64<br>406.1                   |
| 2°C Perfusion    | 84.59<br>106.1   | 632.6<br>272.0  | 269.2<br>74.9  | 2.35<br>361.5                   |

Angegeben ist der Mittelwert (H<sub>2</sub>O in Prozent, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> in mval/kg TG) und darunter dieser als Prozent der Abkühlkontrollen.

a. bei 15°C

Der Natriumgehalt erhöht sich um mehr als das Doppelte des Kontrollwertes, der Wasseranteil um 6.1%. Gleichzeitig sinkt der Kaliumbestand um 27%, sodaß das Verhältnis  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ansteigt.

b. bei 10°C

Bei 10°C-Dauerperfusion finden sich etwa gleiche Kaliumverluste, die Wasser- und Natriumanreicherung des Myokards ist mit einer Zunahme um 8.5% bzw. 208% die Höchste in sämtlichen Gruppen.

c. bei 2°C

Der Wasseranteil und die Minderung des Kaliumgehaltes dieser Herzen entspricht etwa den entsprechenden Werten der bei 15°C dauerperfundierten Herzen. Lediglich der Natriumbestand vermehrt sich stärker, und zwar auf das 2,75fache des Kontrollgehaltes.

Diese Herzen wurden während der Konservierung ständig mit einer natriumreichen Elektrolytlösung (Ringerl.) perfundiert. Die Ergebnisse der nächsten Gruppe zeigen dagegen das Verhalten bei einfacher Lagerung in Ringerlösung.

## 2. Anaerobe Lagerung in Ringerlösung

Tab. 8 : Wasser-und Kationengehalt des Rattenmyokards nach anaerober Lagerung in Ringerlösung

| Versuchsgruppe   | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> |
|------------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| Abkühlkontrollen | 79.72            | 232.4           | 359.3          | 0.65                            |
| 15°C Lagerung    | 81.17<br>101.8   | 235.1<br>101.2  | 322.1<br>89.6  | 0.73<br>112.3                   |
| 10°C Lagerung    | 82.38<br>103.3   | 308.3<br>132.6  | 351.3<br>97.8  | 0.87<br>133.8                   |
| 2°C Lagerung     | 81.26<br>101.8   | 269.1<br>115.8  | 346.3<br>96.6  | 0.78<br>120.0                   |

Angegeben ist der Mittelwert (H<sub>2</sub>O in Prozent, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> in mval/kg TG ) und darunter dieser als Prozent der Abkühlkontrollen.

### a. bei 15°C

Nach der Konservierung bei der höchsten Versuchstemperatur ist der Gewebsnatriumgehalt unverändert gegenüber dem Kontrollwert, der Wassergehalt dagegen um 1.8% erhöht. Etwa 10% des Kaliums gehen verloren.

### b. bei 10°C

auch in dieser Serie erfolgt bei 10°C der größte Zuwachs an Wasser mit 3.3% und Natrium mit 32.6%, der aber insgesamt wesentlich geringer als bei den dauerperfundierten Herzen ausfällt. Der Kaliumverlust des Myokards von 2% ist als sehr gering zu bezeichnen.

c. bei 2°C

Die bei der niedrigsten Versuchstemperatur gelagerten Herzen weisen wie die der vorhergehenden Serie den gleichen Gewebswassergehalt wie die Herzen bei 15°C Aufbewahrungstemperatur auf. Der Natriumgehalt stieg jedoch mit 16% stärker als bei den 15°C Versuchen, der Kaliumwert entspricht etwa der Kontrollgröße.

Insgesamt ist bei den gelagerten Herzen eine deutlich geringere Kationenzunahme und Gewebswasseraufnahme und somit geringere Abweichungen im Wasser- und Elektrolythaushalt als bei den dauerperfundierten Herzen zu verzeichnen. Dabei ähneln sich die relativ geringen Abweichungen im Natrium- und Wassergehalt der im höchsten (15°C) und niedrigsten Temperaturbereich (2°C) aufbewahrten Herzen beider Serien, hingegen weichen die bei 10°C konservierten Organe bezüglich beider Größen wesentlich stärker vom Kontrollwert ab.

3. Anaerobe Lagerung in intrazellulärem Milieu (2°C)

In der letzten Versuchsreihe wurde das Gefäßbett der Herzen vor der 4-stündigen Lagerung in Ringerlösung (2°C) mit einer kaliumreichen Lösung annähernd intrazellulärer Ionenzusammensetzung gefüllt. Dadurch sollte eine weitgehende Aufhebung des ionalen Konzentrationsgradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum erfolgen. Das Ergebnis bezüglich des Kationen- und Wassergehalts zeigt Tabelle 9.

Tab. 9 : Wasser und Kationengehalt nach anaerober Lagerung in Ringerlösung(2°C) und intrazellulärer Vorperfusion. (siehe Tab.1)

| Versuchsgruppe   | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> |
|------------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| Abkühlkontrollen | 79.72            | 232.4           | 359.3          | 0.65                            |
| 2°C Lag.intra-   | 81.05            | 229.1           | 438.1          | 0.53                            |
| zell.vorperf.    | 101.7            | 98.6            | 121.9          | 81.5                            |

Angegeben ist der Mittelwert(H<sub>2</sub>O in Prozent,Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> in mval/kg TG ) und darunter dieser als Prozent der Abkühlkontrollen.

Erstmals in allen Versuchsgruppen liegt bei diesen Herzen der Quotient Natrium/Kalium unter dem Kontrollwert,da sich durch die Füllung des Intravasalraumes mit K<sup>+</sup>-angereicherter Lösung der Gesamtgehalt mit 22% wesentlich vermehrt hat.Im Mittel ist der Natriumgehalt des Myokards sogar um 1.4% reduziert.Dennoch ist eine Gewebswasserzunahme zu verzeichnen, mit 1.7% allerdings die Geringste aller Gruppen.

Eine Übersicht aller Gruppenergebnisse im Wasser-und Kationengehalt gibt die Abbildung 4.

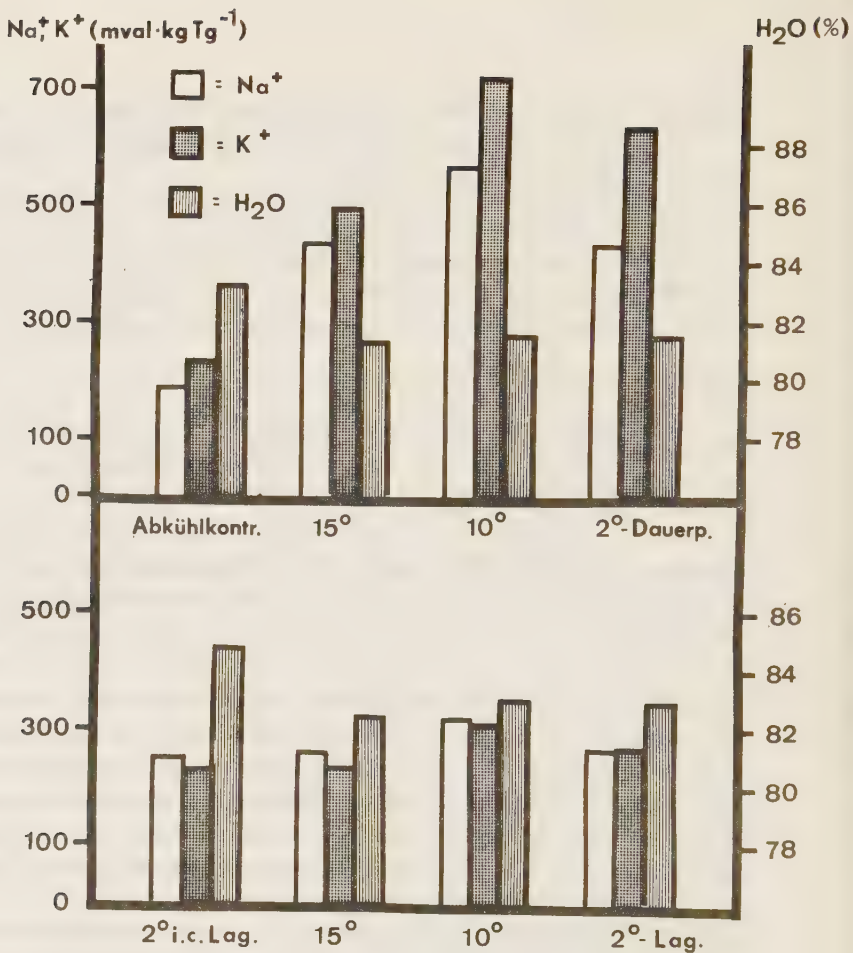


Abb.4 : Wasser- und Kationengehalt der konservierten Herzen und der Abkühlkontrollen

Tabelle 10.: Metabolitgehalt des Rattenmyokards aller Gruppen während der Erholung.

| Versuchsgruppe          | KrP   | ATP   | ADP   | AMP   | MS    | BTS   | SAP   | SP     | $\frac{MS}{BTS}$ | $\frac{ATP}{ADP}$ |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------------|-------------------|
| <u>Abkühlkontrollen</u> | 5.81  | 4.24  | 1.10  | 0.92  | 2.39  | 0.14  | 6.26  | 12.1   | 20.1             | 4.00              |
| 15 min.Reperf.          | +0.54 | +0.15 | +0.12 | +0.06 | +0.30 | +0.01 | +0.22 | + 0.71 | +4.03            | +0.25             |
| 30 min.Reperf.          | 7.08  | 4.25  | 1.12  | 0.93  | 1.67  | 0.09  | 6.30  | 13.38  | 16.0             | 3.94              |
|                         | +0.28 | +0.24 | +0.09 | +0.08 | +0.39 | +0.02 | +0.26 | + 0.36 | +2.4             | +0.38             |
| 45 min Reperf.          | 4.69  | 4.01  | 1.45  | 1.05  | 1.61  | 0.09  | 6.51  | 11.21  | 20.2             | 2.90              |
|                         | +0.29 | +0.17 | +0.08 | +0.10 | +0.27 | +0.01 | +0.11 | + 0.32 | +4.05            | +0.24             |
| <u>15°C Perfusion</u>   | 1.80  | 2.09  | 1.18  | 1.23  | 8.56  | 0.06  | 4.50  | 6.31   | 105.2            | 1.78              |
| 15 min.Reperf.          | +0.31 | +0.10 | +0.06 | +0.09 | +2.14 | +0.02 | +0.20 | +0.35  | +28.6            | +0.1              |
| <u>10°C Perfusion</u>   | 1.85  | 2.28  | 1.04  | 1.08  | 9.81  | 0.05  | 4.50  | 6.34   | 241.8            | 2.29              |
| 15 min.Reperf.          | +0.23 | +0.21 | +0.07 | +0.08 | +1.10 | +0.01 | +0.26 | +0.24  | +61.1            | +0.11             |
| <u>15°C Lagerung</u>    | 4.30  | 1.50  | 0.68  | 0.95  | 2.82  | 0.08  | 3.14  | 7.44   | 39.3             | 2.25              |
| 15 min Reperf.          | +0.25 | +0.07 | +0.04 | +0.05 | +0.22 | +0.01 | +0.07 | +0.27  | + 4.09           | +0.19             |
| 30 min Reperf.          | 4.26  | 1.75  | 0.71  | 0.64  | 2.63  | 0.08  | 3.10  | 7.36   | 30.96            | 2.50              |
|                         | +0.53 | +0.07 | +0.04 | +0.12 | +0.55 | +0.01 | +0.18 | +0.44  | + 3.56           | +0.12             |

Fortsetzung Tab.10 siehe nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 10 : Metabolitgehalt des Rattenmyokards aller Gruppen während der Erholung

| Versuchsgruppe        | Krp   | ATP   | ADP   | AMP   | MS    | BTS   | SAP   | SP    | MS<br>BTS | ATP<br>ADP |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|------------|
| <u>15°C Lagerung</u>  | 4.36  | 1.84  | 0.90  | 0.67  | 2.63  | 0.22  | 3.42  | 7.79  | 13.84     | 2.09       |
| 45 min.Reperf.        | +0.20 | +0.08 | +0.05 | +0.08 | +0.23 | +0.08 | +0.09 | +0.22 | +1.73     | +0.17      |
| <u>10°C Lagerung</u>  | 5.22  | 2.34  | 0.69  | 1.01  | 2.97  | 0.08  | 4.03  | 9.25  | 41.13     | 3.49       |
| 15 min.Reperf.        | +0.42 | +0.24 | +0.06 | +0.14 | +0.27 | +0.01 | +0.38 | +0.65 | +5.62     | +0.38      |
| 30 min.Reperf.        | 4.22  | 2.32  | 0.75  | 0.55  | 2.21  | 0.08  | 3.63  | 7.85  | 32.12     | 3.36       |
|                       | +0.50 | +0.19 | +0.08 | +0.09 | +0.28 | +0.02 | +0.10 | +0.53 | +5.31     | +0.53      |
| 45 min.Reperf.        | 3.11  | 2.15  | 0.75  | 0.60  | 3.24  | 0.16  | 3.50  | 6.61  | 22.36     | 2.88       |
|                       | +0.49 | +0.22 | +0.04 | +0.06 | +0.59 | +0.01 | +0.29 | +0.56 | +5.56     | +0.24      |
| <u>2°C Lag.intra-</u> | 3.80  | 3.10  | 1.00  | 0.75  | 3.25  | 0.20  | 4.85  | 8.65  | 17.18     | 3.13       |
| zell.vorperf.         | +0.42 | +0.12 | +0.04 | +0.03 | +0.50 | +0.03 | +0.14 | +0.48 | +1.98     | +0.16      |
| <u>15 min.Reperf.</u> | 3.18  | 2.61  | 1.11  | 0.92  | 2.46  | 0.13  | 4.64  | 7.81  | 21.3      | 2.18       |
| 30 min.Reperf.        | +0.25 | +0.16 | +0.06 | +0.06 | +0.24 | +0.02 | +0.21 | +0.32 | +2.74     | +0.16      |
| 45 min.Reperf.        | 2.63  | 2.72  | 1.38  | 1.31  | 1.60  | 0.09  | 5.41  | 8.04  | 27.04     | 2.08       |
|                       | +0.24 | +0.14 | +0.10 | +0.13 | +0.21 | +0.02 | +0.18 | +0.25 | +5.55     | +0.21      |

Angegeben ist der Mittelwert + mittlerer Fehler des Mittelwertes (  $\mu\text{mol/ g FG}$  )

Tabelle 11 : Kationengehalt und Wasseranteil des Rattenmyokards aller Gruppen während der Erholung

| Versuchsgruppe          | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> /FG | K <sup>+</sup> /FG | Na <sup>+</sup> /TG | K <sup>+</sup> /TG | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | H <sub>2</sub> O/TG |
|-------------------------|------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| <u>Abkühlkontrollen</u> |                  |                     |                    |                     |                    |                                               |                     |
| 15 min Reperf.          | 77.30<br>± 0.21  | 40.16<br>± 1.31     | 83.56<br>± 3.30    | 176.8<br>± 5.5      | 377.5<br>± 15.1    | 0.46<br>± 0.03                                | 3.41<br>± 0.04      |
| 30 min Reperf.          | 80.69<br>± 0.48  | 40.55<br>± 1.67     | 78.57<br>± 1.61    | 211.2<br>± 10.1     | 405.2<br>± 15.7    | 0.52<br>± 0.02                                | 4.19<br>± 0.13      |
| 45 min. Reperf.         | 76.76<br>± 0.66  | 39.51<br>± 0.54     | 79.47<br>± 1.20    | 171.8<br>± 5.34     | 345.9<br>± 12.1    | 0.50<br>± 0.01                                | 3.33<br>± 0.12      |
| <u>15°C Perfusion</u>   |                  |                     |                    |                     |                    |                                               |                     |
| 15 min. Reperf.         | 82.68<br>± 0.26  | 64.41<br>± 3.47     | 60.1<br>± 2.0      | 386.9<br>± 19.6     | 337.7<br>± 7.3     | 1.10<br>± 0.08                                | 4.78<br>± 0.09      |
| <u>10°C Perfusion</u>   |                  |                     |                    |                     |                    |                                               |                     |
| 15 min Reperf.          | 81.80<br>± 0.46  | 63.16<br>± 2.12     | 56.82<br>± 1.0     | 347.3<br>± 17.7     | 311.6<br>± 10.6    | 1.11<br>± 0.05                                | 4.51<br>± 0.13      |
| <u>15°C Lagerung</u>    |                  |                     |                    |                     |                    |                                               |                     |
| 15 min. Reperf.         | 82.18<br>± 0.27  | 59.84<br>± 2.37     | 62.83<br>± 1.69    | 336.3<br>± 14.4     | 351.1<br>± 11.0    | 0.96<br>± 0.06                                | 4.62<br>± 0.08      |
| 30 min Reperf.          | 81.45<br>± 0.42  | 64.99<br>± 2.22     | 65.5<br>± 1.97     | 351.5<br>± 18.1     | 353.3<br>± 9.65    | 1.04<br>± 0.06                                | 4.40<br>± 0.12      |

Fortsetzung Tab.11 siehe nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 11: Kationengehalt und Wasseranteil des Rattenmyokards aller Gruppen während der Erholung

| Versuchsgruppe                                       | H <sub>2</sub> O     | Na <sup>+</sup> /FG | K <sup>+</sup> /FG  | Na <sup>+</sup> /TG | K <sup>+</sup> /TG  | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | H <sub>2</sub> O/TG |
|------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| 15°C Lagerung<br>45 min. Reperf.                     | 80.93<br>+0.67<br>±  | 58.4<br>+2.27<br>±  | 68.2<br>+1.55<br>±  | 299.1<br>+16.8<br>± | 356.2<br>+11.1<br>± | 0.94<br>+0.09<br>±                            | 4.78<br>+0.35<br>±  |
| 10°C Lagerung<br>15 min. Reperf.                     | 81.47<br>+0.31<br>±  | 53.3<br>+2.23<br>±  | 71.0<br>+2.21<br>±  | 288.6<br>+15.3<br>± | 382.9<br>+ 8.2<br>± | 0.76<br>+0.05<br>±                            | 4.40<br>+0.09<br>±  |
| 30 min. Reperf.                                      | 80.52<br>+0.41<br>±  | 57.2<br>+1.53<br>±  | 70.1<br>+1.38<br>±  | 296.7<br>+13.6<br>± | 360.2<br>+ 5.7<br>± | 0.82<br>+0.04<br>±                            | 4.14<br>+0.12<br>±  |
| 45 min. Reperf.                                      | 81.04<br>+ 1.62<br>± | 62.27<br>+2.94<br>± | 70.7<br>+1.05<br>±  | 328.9<br>+17.7<br>± | 345.7<br>+51.8<br>± | 0.95<br>+0.06<br>±                            | 4.39<br>+0.80<br>±  |
| 2°C Lag. intra-<br>zell. vorperf.<br>15 min. Reperf. | 78.87<br>+ 0.40<br>± | 44.1<br>+2.17<br>±  | 79.4<br>+1.94<br>±  | 209.8<br>+12.4<br>± | 376.2<br>+ 8.5<br>± | 0.56<br>+0.03<br>±                            | 3.74<br>+0.09<br>±  |
| 30 min. Reperf.                                      | 79.34<br>+ 0.22<br>± | 49.7<br>+2.1<br>±   | 73.6<br>+ 1.4<br>±  | 236.5<br>+10.8<br>± | 350.6<br>+7.81<br>± | 0.67<br>+0.03<br>±                            | 3.76<br>+0.09<br>±  |
| 45 min Reperf.                                       | 78.44<br>+ 0.34<br>± | 51.1<br>+1.35<br>±  | 72.3<br>+ 1.20<br>± | 242.5<br>+ 4.3<br>± | 346.4<br>+10.2<br>± | 0.71<br>+0.02<br>±                            | 3.99<br>+0.26<br>±  |

Angegeben ist der Mittelwert ±mittlerer Fehler des Mittelwertes, Wassergehalt in Prozent, Kationengehalt Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> in mval/kg FG oder TG

### III. - Erholung der konservierten Herzen

Die Reversibilität der konservierungsbedingten Abweichungen vom Physiologischen muß an den Normalwerten des Herzens in situ beurteilt werden. Für die Befunde nach normothermer parabiotischer Perfusion dienen daher die Nullherzen als Vergleich. Die gleichzeitige Beobachtung der Erholung der durch keine Konservierung geschädigten Abkühlkontrollen kann möglicherweise modellspezifische Verlaufstendenzen aufzeigen, von denen ursächlich durch Konservierung hervorgerufene Schäden unterschieden werden können.

Es werden hier die Metabolitgehalte gleichzeitig mit dem Kationen- und Wassergehalt besprochen, um mögliche Wechselwirkungen zwischen Metabolismus und Wasser-Elektrolythaushalt leichter zu erfassen. Die Übersichtstabelle 10 und 11 gibt die Ergebnisse aller Gruppen wieder. Bei der Darstellung der einzelnen Serien wird wieder die prozentuale Angabe der Werte benutzt, die die Veränderungen übersichtlicher zum Ausdruck bringt.

1. Reperusionsdauer 15 min.

a. Abkühlkontrollen und dauerperfundierte Herzen

Tab.12 : normotherme parabiologische Perfusion der Abkühlkontrollen und dauerperfundierten Herzen.Vergleich einiger Metabolite,des Kationen-und Wassergehaltes.

| Versuchsgruppe | KrP   | ATP   | SAP  | MS    | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> |
|----------------|-------|-------|------|-------|------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Nullherzen     | 4.21  | 3.93  | 6.65 | 2.49  | 78.13            | 183.0                         | 369.1                        |
| Abkühlkontr.   | 5.81  | 4.24  | 6.26 | 2.39  | 77.3             | 176.8                         | 377.5                        |
|                | 138.0 | 107.9 | 94.1 | 95.9  | 98.9             | 96.6                          | 102.3                        |
|                | 133.0 | 100.0 | 93.2 | 72.7  | 102.0            | 127.0                         | 97.3                         |
| 15°C Perf.     | 1.80  | 2.09  | 4.50 | 8.56  | 82.68            | 386.9                         | 337.7                        |
|                | 42.7  | 53.2  | 67.7 | 343.8 | 105.8            | 211.4                         | 91.5                         |
|                | 54.6  | 65.6  | 68.3 | 73.5  | 108.3            | 269.7                         | 70.8                         |
| 10°C Perf.     | 1.85  | 2.28  | 4.50 | 9.81  | 81.8             | 347.3                         | 311.6                        |
|                | 43.9  | 58.0  | 67.7 | 394.0 | 104.7            | 189.8                         | 84.4                         |
|                | 56.3  | 57.5  | 56.8 | 28.1  | 111.7            | 391.2                         | 74.1                         |
| 2°C Perf.      | 2.47  | 2.24  | 4.15 | 6.74  | 82.21            | 405.5                         | 307.4                        |
|                | 58.6  | 57.0  | 62.4 | 270.0 | 105.2            | 221.5                         | 83.3                         |
|                | 116.8 | 79.6  | 75.0 | 20.9  | 108.1            | 345.8                         | 72.9                         |

Angegeben ist der Mittelwert,darunter dieser als Prozent des Nullwertes,darunter der Konservierungsausgangswert als Prozent des Nullwertes.(Metabolite in  $\mu\text{mol/g}$  FG,H<sub>2</sub>O in Prozent,Elektrolyte in mval/kg TG)

Abkühlkontrollen: nach 15 min.ist der ohnehin schon erhöhte Ausgangswert an KrP,aber auch der Anteil an ATP und SAP weiter vermehrt,die Organe weisen einen normalen Milchsäuregehalt auf.Anfänglich geringe Abweichungen der Elektrolyte normalisieren sich durch Natriumausschwemmung und

Kaliumaufnahme völlig, der Wassergehalt befindet sich sogar gering unter dem Normgehalt.

15°C Perfusion: Die zu Erholungsbeginn stärkeren Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt verringern sich durch rückläufige Bewegungen des Gewebsödems und des Natriumgewebsgehaltes sowie durch Kaliumzuwachs. Das Endresultat ist jedoch das Ungünstigste aller Gruppen nach 15-minütiger Reperfusion.

Eine eindeutige Verschlechterungstendenz lassen die Metabolitgehalte an aktiven Phosphaten erkennen, deren ohnehin geringer Ausgangsbestand weiter abnimmt. Dafür steigt als Indiz für anaerobe Energiebereitstellung der Milchsäuregehalt um 240%.

10°C Perfusion: Bei etwa gleichem ATP-Gehalt wie zu Konservierungsende verarmen auch diese Herzen während der Reperfusion weiter an KrP, dessen Konzentration um 12.6% abnimmt, und wie in den vorherigen Gruppen steigert sich die Milchsäurebildung deutlich um das Dreifache des Nullwertes. Die in dieser Gruppe zum Konservierungsende am höchsten beobachtete Anreicherung des Gewebes an Wasser und Natrium ist nach 15 min. weiter zurückgegangen als bei den 15°C-Perfusionsherzen, das Gesamtkalium ist trotz Zunahme während der Durchblutungsphase noch um 15.6% erniedrigt.

2°C Perfusion: Infolge der hohen KrP-Konzentration nach Konservierung fällt hier das Absinken dieses Metabolits um die Hälfte besonders auf, etwas abgeschwächt, aber in gleiche Richtung vollzieht sich die Entwicklung bei ATP und SAP. Der ebenfalls erfolgende Anstieg des Milchsäure um 170% ist der geringste der perfundierten Herzen. Hier ist die Gewebswasserzunahme um 5.2% bedeutend, gleichermaßen ist die Normalisierung des Kationengehaltes noch nicht erfolgt.

Die gewonnenen Erkenntnisse bei der 15-minütigen normo-thermen Reperfusion der mit oxygenierter Ringerlösung dauerperfundierten Herzen, nämlich weitere Verschlechterung der energetischen Lage, Behinderung des aeroben Stoffwechsels sowie ungenügende Restitution im Wasser- und Kationengehalt veranlassten uns, von 30 und 45 min. dauernden Reperfusionen der bei 10°C und 15°C dauerperfundierten Organe abzusehen. (30 und 45 min. Werte der bei 2°C perfundierten Herzen sind in der Dissertation von Theobald, 95, angegeben.)

#### b. gelagerte Herzen

Diese Herzen beginnen die Erholungsphase mit einem geringen Energiepotential, dafür aber wenig veränderten Wasser- und Kationengehalt, die Ausgangsbedingungen sind also fast umgekehrt gegenüber der dauerperfundierten Serie. Die Ergebnisse sind neben den Übersichtstabellen 10, 11 nochmals mit prozentualen Angaben in Tab. 13 gezeigt.

15°C-Lagerung: Vom niedrigsten Energieniveau und relativ wenig erhöhtem Wasser- und Natriumgehalt beginnend ist nach 15 min eine vollständige Kreatinphosphat-Resynthese erfolgt, der ATP-Anteil liegt jedoch trotz merklicher Vermehrung noch unter 40%. Die anfangs stark erhöhte MS-Konzentration erniedrigt sich wieder auf den aeroben Kontrollgehalt. Durch die Erhöhung des Gesamtkaliums fehlen vom Ausgangsbestand dieses Kations nur 4.4%. Diesem Normalisierungstrend folgt der Gewebsanteil an Wasser und Natrium nicht, nach 15 min. ist vielmehr eine weitere Anschwellung mit Natriumvermehrung auf den höchsten Gehalt der gelagerten Serie zu beobachten.

Tab. 13 : Normotherme parabiotische Perfusion der gelagerten Herzen. Vergleich einiger Metabolite, des Kationen-und Wassergehaltes.

| Versuchsgruppe | KrP   | ATP  | SAP  | MS     | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> |
|----------------|-------|------|------|--------|------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Nullherzen     | 4.21  | 3.93 | 6.65 | 2.49   | 78.13            | 183.0                         | 369.1                        |
| 15°C Lagerung  | 4.30  | 1.50 | 3.14 | 2.82   | 82.18            | 336.3                         | 353.1                        |
|                | 102.1 | 38.2 | 47.2 | 113.2  | 105.2            | 183.8                         | 95.6                         |
|                | 6.6   | 6.4  | 46.3 | 970.3  | 103.9            | 128.4                         | 87.3                         |
| 10°C Lagerung  | 5.22  | 2.34 | 4.03 | 2.97   | 81.47            | 288.6                         | 382.9                        |
|                | 124.0 | 59.5 | 60.6 | 119.3  | 104.3            | 157.7                         | 107.7                        |
|                | 11.9  | 17.1 | 57.6 | 1061.4 | 105.4            | 168.4                         | 95.2                         |
| 2°C Lag.intra- | 3.38  | 3.10 | 4.85 | 3.25   | 78.87            | 209.8                         | 376.2                        |
| zell.vorperf.  | 90.3  | 78.9 | 72.9 | 130.5  | 100.9            | 114.6                         | 101.9                        |
|                | 14.0  | 60.8 | 76.4 | 603.6  | 103.7            | 125.2                         | 118.7                        |

Angegeben ist der Mittelwert, darunter dieser als Prozent des Nullwertes, darunter der Konservierungsausgangswert als Prozent des Nullwertes. (Metabolite in  $\mu\text{mol/ g FG}$ , H<sub>2</sub>O in Prozent, Elektrolyte in mval/kg TG)

10°C Lagerung: Bei günstigeren Startbedingungen als in der vorhergehenden Gruppe ist nach 15 min. ein Anstieg der ATP- und SAP-Konzentration auf etwa 60% des Kontrollwertes erfolgt, die KrP-Resynthese mit einem Endgehalt von 124% verläuft sogar überschießend. Dazu verliert das anfangs merklich geschwollene Gewebe Wasser und Natrium, sein Kaliumbestand übertrifft sogar den der Norm.

2°C Lagerung intrazell.vorperf.: Die hypotherme Lagerung etwas über dem Gefrierpunkt erbrachte in Verbindung mit der weitgehenden Aufhebung des ionalen Konzentrationsgradienten sehr günstige Ausgangsresultate.

Nach dem ersten Erholungsabschnitt zeigte sich weiter eine positive Tendenz: Die Organe enthielten fast 80% an ATP, 73% SAP, sowie normale KrP- und Milchsäuregehalte. Damit erhöhte sich die ATP-Konzentration um 18%, während die Summe der Adeninnucleotide sich etwas rückläufig entwickelte.

Der nur gering erhöhte Natriumbestand ging weiter zurück, der Gewebswasseranteil wird nahezu normal, durch Kaliumverlust bei erhöhtem Ausgangswert erreicht dieses Kation nach 15 min. den Kontrollgehalt.

## 2. Reperfusionsdauer 30 min.

Der 30 bzw. 45-minütigen Erholung wurden nur die gelagerten Herzen einschließlich der Abkühlkontrollen zugeführt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für 30 min. mit prozentualen Angaben erfolgt in Tab. 14.

Tab. 14 : Normotherme parabiologische Perfusion der gelagerten Herzen. Vergleich einiger Metabolite, des Kationen- und Wassergehaltes.

| Versuchsgruppe   | KrP   | ATP   | SAP  | MS    | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> |
|------------------|-------|-------|------|-------|------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Nullherzen       | 4.21  | 3.93  | 6.65 | 2.49  | 78.13            | 183.0                         | 369.1                        |
| Abkühlkontrollen | 7.08  | 4.25  | 6.30 | 1.67  | 80.69            | 211.2                         | 405.2                        |
|                  | 168.2 | 108.1 | 94.7 | 67.1  | 103.3            | 115.4                         | 109.8                        |
|                  | 138.0 | 107.9 | 94.1 | 95.9  | 98.9             | 96.6                          | 102.3                        |
| 15°C Lagerung    | 4.26  | 1.75  | 3.10 | 2.63  | 81.45            | 351.5                         | 353.3                        |
|                  | 101.2 | 44.5  | 46.6 | 105.6 | 104.2            | 192.1                         | 95.7                         |
|                  | 102.1 | 38.2  | 47.2 | 113.2 | 105.2            | 183.8                         | 95.6                         |
| 10°C Lagerung    | 4.22  | 2.32  | 3.63 | 2.21  | 80.52            | 296.7                         | 360.2                        |
|                  | 100.2 | 59.0  | 54.6 | 88.8  | 103.1            | 162.1                         | 97.6                         |
|                  | 124.0 | 59.5  | 60.6 | 119.3 | 104.3            | 157.7                         | 103.7                        |
| 2°C Lag. intra-  | 3.18  | 2.61  | 4.64 | 2.46  | 79.34            | 236.5                         | 350.6                        |
| zell.vorperf.    | 75.5  | 66.4  | 69.8 | 98.8  | 101.5            | 129.2                         | 95.0                         |
|                  | 90.3  | 78.9  | 72.9 | 130.5 | 100.9            | 114.6                         | 101.9                        |

Angegeben ist der Mittelwert, darunter dieser als Prozent des Nullwertes, darunter der 15 min. Perfusionswert als Prozent des Nullwertes. (Metabolite in  $\mu\text{mol/g}$  FG, H<sub>2</sub>O in Prozent, Elektrolyte in mval/kg TG)

Abkühlkontrollen: im energetischen Bereich findet ein weiterer Anstieg des KrP auf den höchsten Gehalt aller Gruppen statt, die Konzentrationen an ATP bzw. SAP bleiben ebenso wie der MS-Spiegel unverändert. Die Konzentration beider

Kationen vermehrt sich gering, unerwartet stark steigt auch der Wassergehalt des Myokards um 4.4%.

15°C Lagerung: Unterschiede zur vorhergehenden Perfusionsdauer kann man nur in einer gering um 6% angehobenen ATP-Konzentration und einem trotz leichter Natriumerhöhung entstandenem Ödemrückgang um 1% des Frischgewichts erkennen.

10°C Lagerung: Die Summe an Adennucleotiden erniedrigt sich um 6%, es kommt wie bei 15°C zu einem Rückgang der Gewebsschwellung trotz geringem Natriumgewebsanstieg. Kalium geht verloren, der Absolutwert bleibt aber mit 360 mval/kg TG nahe beim Kontrollwert.

2°C Lagerung intrazell. vorperf.: Nach der längeren Reperfusion entsteht ein geringer Verlust an energiereichen Substanzen, der Gesamtgehalt an ATP und SAP beträgt nur noch  $\frac{2}{3}$  des Ausgangswertes, an KrP noch  $\frac{3}{4}$  desselben. Der MS-Spiegel liegt wie bei den übrigen Gruppen im aeroben Normbereich. Wie alle untersuchten Organe reichern auch die Herzen dieser Gruppe während der Reperfusion Natrium an, der gefundene Wert von 129% wird jedoch nur von den Abkühlkontrollherzen unterboten, mit dem geringen Ödemanstieg von 0,6% beim Absolutwert von 79,34% H<sub>2</sub>O erreicht diese Gruppe sogar den kleinsten Wasserzuwachs der 30 min. reperfundierten Herzen.

### 3. Reperfusionsdauer 45 min.

Der Ablauf der Erholungsversuche bis 30 min.bereitete: keine Schwierigkeiten.Danach zeigte sich in einzelnen Versuchen bei der narkotisierten Empfängerratte ein Blutdruckabfall.Durch Auffüllen des Kreislaufes mit 1-2 ml Plasmaersatzlösung (Gelifundol<sup>R</sup>) wurde ein Absinken des mittleren Perfusionsdruckes unter 40 mm Hg verhindert. Die Tab.15 gibt neben Tab.10 u.11 eine übersichtliche Darstellung der Erholungsergebnisse.

Tab. 15 :Normotherme parabiotische Perfusion der gelagerten Herzen.Vergleich einiger Metabolite,des Kationen-und Wassergehaltes.

| Versuchsgruppe   | KrP   | ATP   | SAP  | MS    | H <sub>2</sub> O | Na <sup>+</sup> <sub>TG</sub> | K <sup>+</sup> <sub>TG</sub> |
|------------------|-------|-------|------|-------|------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Nullherzen       | 4.21  | 3.93  | 6.65 | 2.49  | 78.13            | 183.0                         | 369.1                        |
| Abkühlkontrollen | 4.69  | 4.01  | 6.51 | 1.61  | 76.76            | 171.8                         | 345.9                        |
|                  | 111.4 | 102.0 | 97.9 | 64.7  | 98.25            | 93.9                          | 93.7                         |
|                  | 168.2 | 108.1 | 94.7 | 67.1  | 103.3            | 115.4                         | 109.8                        |
| 15°C Lagerung    | 4.36  | 1.84  | 3.42 | 2.63  | 80.93            | 299.1                         | 356.2                        |
|                  | 103.6 | 46.8  | 51.4 | 105.6 | 104.2            | 163.5                         | 96.5                         |
|                  | 101.2 | 44.5  | 46.6 | 105.6 | 104.2            | 192.1                         | 95.7                         |
| 10°C Lagerung    | 3.11  | 2.15  | 3.50 | 3.24  | 81.04            | 328.9                         | 345.7                        |
|                  | 73.9  | 54.7  | 52.6 | 130.1 | 103.7            | 179.7                         | 93.7                         |
|                  | 100.2 | 59.0  | 54.6 | 88.8  | 103.1            | 162.1                         | 97.6                         |
| 2°C Lag.intra-   | 2.63  | 2.72  | 5.41 | 1.60  | 78.44            | 242.5                         | 346.4                        |
| zell.vorperf.    | 62.5  | 69.2  | 81.5 | 64.3  | 100.4            | 132.5                         | 93.8                         |
|                  | 75.5  | 66.4  | 69.8 | 98.8  | 101.5            | 129.2                         | 95.0                         |

Angegeben ist der Mittelwert,darunter dieser als Prozent des Nullwertes,darunter der 30 min.Perfusionswert als Prozent des Nullwertes.(Metabolite in µmol/ g FG,H<sub>2</sub>O in Prozent, Elektrolyte in mval/ kg TG).

Abkühlkontrollen: die Metabolite KrP und ATP vermindern sich auf Konzentrationen dicht überhalb des Kontrollwertes, Die Gesamtsumme an Adeninnucleotiden vergrößert sich geringfügig um 3%, der Milchsäuregehalt liegt weiter im aeroben Bereich.

Da die Trockengewichtsgewichte dieser Gruppe unerklärlich stark schwankten, wurden die Wassergehaltswerte nach 45 min. sowie Natrium und Kalium aus einem stark differierenden Kollektiv errechnet. Im Mittel sinkt bei diesen Organen der Gewebswasseranteil ebenso wie der Bestand beider Kationen unter den Normalbereich.

15°C Lagerung : Vom Stand des letzten Erholungsabschnittes unterscheiden sich die Metabolite nur unwesentlich, der ATP-Gehalt befindet sich noch immer 50% unter der Normgröße. Dazu verlieren die Herzen von ihrem fast verdoppelten Natriumbestand etwa 30%, der Gewebswasseranteil reduziert sich auf den immer noch deutlich gehobenen Bereich von 103.6%.

10°C Lagerung: Der Natriumgewebsgehalt vermehrt sich um 18%, sodaß am Ende die Herzen mit 3.7% Gewebswasserzuwachs auch das ausgeprägteste Ödem dieser Gruppen aufweisen. Der gleichzeitige geringe Kaliumverlust führt zu einem kaum von den anderen Organen differierendem Gesamtkaliumgehalt. Die Konzentration der energiereichen Metabolite unterliegt einem leichten Abwärtstrend, CrP erniedrigt sich um 26%, ATP um 5%, damit liegt sein Gesamtgehalt ebenso wie SAP jenseits 50% der Norm.

2°C Lagerung intrazell.vorperfundiert: Die günstige Erholungstendenz hält auch im letzten Erholungsabschnitt an. So bleibt der Natriumbestand etwa gleich und ist mit Ausnahme der Abkühlkontrollwerte mit 132.5% der Niedrigste aller Gruppen. Weiterhin besitzen diese Organe nach erneutem Ödemrückgang einen Wassergehalt gering über dem Normwert. Daneben liegt trotz des Rückgangs an KrP auf 62.5%

mit der Erhöhung der ATP-Konzentration auf 69.2% bei diesen Herzen ein Höchststand dieser Verbindung und der Summe an Adeninnucleotiden vor.

Einige Ergebnisse bei der Erholung gelagerter Herzen sollen nochmals hervorgehoben werden.

Trotz je nach Konservierungstemperatur unterschiedlich ausgeprägter Milchsäurebildung während der anaeroben Aufbewahrung weisen alle Herzen während der Reperfusion schon nach dem ersten Erholungsabschnitt und darüber hinaus bis 45 min. aerobe Milchsäuregehalte auf.

Die auf 6.6 bis 14% des Ausgangsgehaltes erniedrigten Bestände an KrP vermehren sich unabhängig vom Gehalt anderer energiereicher Phosphate. Schon nach dem ersten Zeitabschnitt erreichen alle Herzen normale bis überschüssige Konzentrationen, die sie etwa beibehalten (Abkühlkontrollen, 15°C Lagerung) oder im weiteren Perfusionsverlauf verringern. (2°C, 10°C Lagerung).

Anders verläuft die in Abb. 5 wiedergegebene Entwicklung bei ATP und SAP.

Die je nach Stoffwechselverlangsamung auf unterschiedlichem Niveau beginnenden Geraden der Gesamtsumme der Adeninnucleotide verlaufen über die beobachtete normotherme Reperfusion fast abszissenparallel.

Der Ausgangswert an ATP und SAP ist umgekehrt proportional der Konservierungstemperatur; dieses Verhältnis besteht auch nach 45 min. Erholungszeit noch.

Die bei allen Herzen beobachtete ATP-Erhöhung besonders nach dem ersten Erholungsabschnitt geht mit einem Rückgang der zwei- und einfach phosphorylierten Nucleosiden einher. Die Entwicklung des Gewebeödems und die Änderungen des Kationengehalts während der normothermen Perfusion sind in Abb. 6 und 7 graphisch aufgetragen.

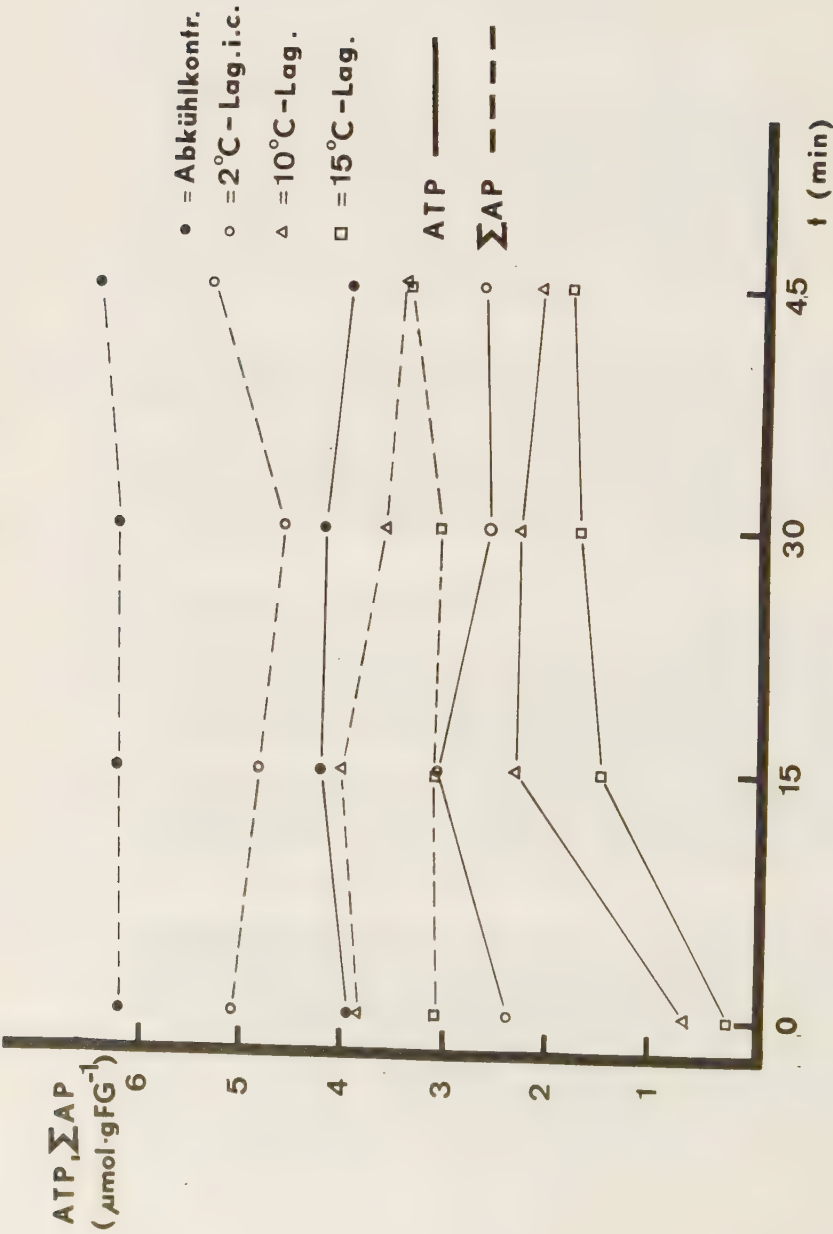


Abb. 5: ATP und SAP der Abkühlkontrollen und der gelagerten Herzen während 45 min. normothermer Reperfusion.

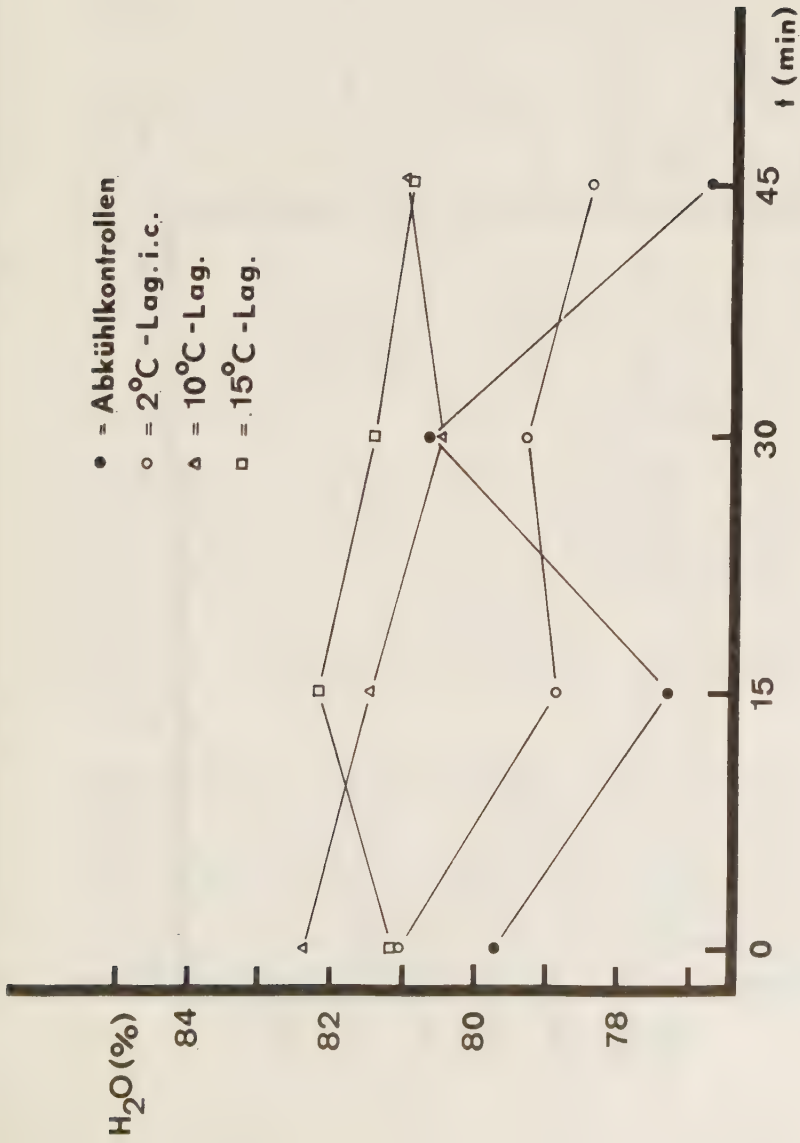


Abb. 6 : Gewebswassergehalt( in Prozent FG ) der Abkühlkontrollen und der gelagerten Herzen während 45 minütiger parabolischer Perfusion.

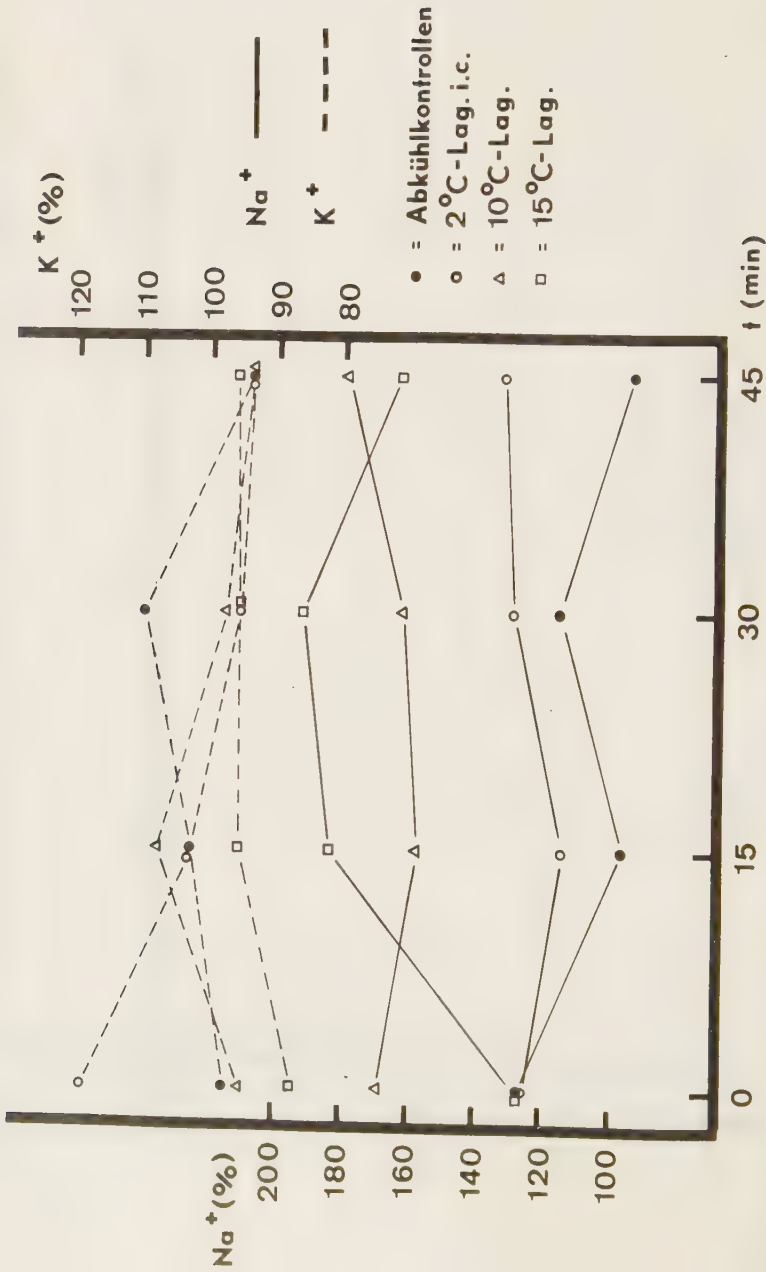


Abb. 7 : Änderungen der Konzentration an Natrium und Kalium ( Trockengewichtsgehalt in Prozent des Nullwertes) während 45 min.normothermer Reperfusion.

Nach der 15-minütigen Erholungszeit ist noch eine enge Relation zwischen Ödem und Natriumgehalt feststellbar. Die Abkühlkontrollen sowie die bei 2°C (intrazell.vorperf.) und 10°C konservierten Organe weisen mit der Natriumauschwemmung einen Ödemrückgang auf, die bei 15°C aufbewahrten Organe lassen eine entgegengesetzte Tendenz erkennen.

Dabei besteht bei der teilweise fast gleichen Ausgangslage des Ödemunterhaltenden Natriums (Abkühlk., 2°C u. 10°C- Herzen) zwischen den nach 15 min. entstandenen Werten und der energetischen Ausstattung (s. Abb. 5) eine enge Beziehung, wonach bei hohem Energiegehalt ein schneller Ödemrückgang gelingt und umgekehrt.

Die in diesem Zeitraum erfolgende Kaliumaufnahme zu Werten um den Normalgehalt erfolgt dagegen einheitlich, lediglich die wegen der kaliumreichen Vorperfusion von einem überhöhten Gehalt ausgehenden Herzen der 2°C Gruppe erreichen die Annäherung an den Kontrollgehalt durch Kaliumverlust.

In der zweiten Periode bis 30 min. erfolgt eine einheitliche Natriumzunahme aller Herzen, die aber nur bei den beiden Gruppen einen Ödemzuwachs zur Folge hat, die nach 15 min. schon annähernd natürliche Gewebswassergehalte aufwiesen. (2°C i. z. vorperf., Abkühlk.)

Dazu nähert sich der in engen Grenzen schwankende Kaliumgehalt der Lagerungs Herzen einem Wert von etwa 95% der Norm.

Nach Fortdauer der Reperfusion bis 45 min. gelangen die Abkühlkontrollen und die bei 2°C gelagerten i. z. vorperfunden Herzen durch erneuten Wasserverlust in dichte Nähe über bzw. sogar unter den normalen Gewebswassergehalt (Abkühlk.). Die beiden übrigen Gruppen beenden dagegen den letzten untersuchten Abschnitt mit einem Ödemzuwachs von etwa 3% des Gesamtgewichtes.

Dazu beobachten wir eine mit der Ödementwicklung parallel verlaufende Änderung des Natriumgehaltes, wobei der geringe Anstieg des Kations bei der Gruppe der bei 2°C gelagerten, intrazell.vorperfundierten Organe eine Ausnahme darstellt. (s.Abb.7)

Der Kaliumbestand der verschiedenen Gruppen einschließlich der Abkühlkontrollen erreicht nach der letzten Perfusionphase den engen Bereich zwischen 93.7 und 96.5% der Norm.

#### IV. EKG-Auswertung

Da während der Reperfusion nur eine EKG-Ableitung vom Boden und Deckel der Kammer erfolgte, kann keine genaue Beurteilung des Erregungsablaufs oder der Elektrolytverteilungsstörungen erfolgen. Wir entnahmen dem geschriebenen EKG den Zeitpunkt der elektrischen Aktivitätsaufnahme, die Herzfrequenz und maßen die Höhe des Kammerausschlags. (Voltage).

Die Messung des arteriellen Druckes des Wirtstieres erbrachte für alle Versuche ähnliche Ergebnisse, nämlich im Mittel  $65 \pm 10$  mm Hg.

Während der Chloralhydratnarkose sank der Perfusionsdruck zwischen 30 und 45 min. in einigen Versuchen ab. Ein Unterschreiten von 40 mm Hg wurde dann durch Injektion von 1-2 ml vorgewärmter kolloidaler Plasmaersatzlösung (Gelifundol<sup>R</sup>) in das Kammer-Kreislaufsystem verhindert, wobei für etwa 15 min. eine mittlere Blutdruckanhebung von 10 mm Hg bewirkt wurde.

In der Tab. 16 sind die Gruppenergebnisse für Frequenz und Höhe der Kammerausschläge nach 15 und 45 min. eingetragen.

Über den zeitlichen Ablauf der elektrischen Aktivitätsaufnahme und die entwickelte Frequenz und elektrische Spannung:

Abkühlkontrollen: diese Herzen schlugen während des Anbindens an den Aortenstutzen und nahmen nach Öffnen des Blutzuflusses mit einer mittleren Frequenz von 230 Schlägen/min sofort die volle Aktivität auf, die sie bis Versuchsende behielten. Der Ausschlag der R-Zacken wies gegen 45 min. mit  $4.9 \pm 0.7$  cm (1 cm entspricht nach der Eichung 1 mVolt) den höchsten Wert aller Gruppen auf.

Tab. 16 : Frequenz und höchster Kammerausschlag (Voltage) der Versuchsgruppen nach 15 und 45 min.

| Versuchsgruppe                         | 15 min Rep.                      | 45 min Rep.                      |
|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Abkühlkontrollen                       | 230 $\pm$ 40<br>3.7 $\pm$ 1.2    | 230 $\pm$ 40<br>4.9 $\pm$ 0.7    |
| 15°C Lagerung                          | 194 $\pm$ 12.8<br>2.6 $\pm$ 0.44 | 213 $\pm$ 19.6<br>3.5 $\pm$ 0.64 |
| 10°C Lagerung                          | 135 $\pm$ 35.8<br>3.2 $\pm$ 0.46 | 227 $\pm$ 24.3<br>3.4 $\pm$ 1.0  |
| 2°C Lag. intrazell.<br>vorperfundiert. | 176 $\pm$ 23.3<br>4.7 $\pm$ 1.15 | 212 $\pm$ 12.7<br>3.5 $\pm$ 0.18 |
| 15°C Dauerperf.                        | 172 $\pm$ 52.5<br>2.0 $\pm$ 0.2  |                                  |
| 10°C Dauerperf.                        | 111 $\pm$ 9.0<br>2.1 $\pm$ 0.46  |                                  |

Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler des Mittelwertes, in der ersten Zeile die Frequenz (Schläge/min.), darunter die Höhe des Kammerausschlags ( cm, entspricht mV )

15°C Lagerung: Diese Organe hatten vor Beginn des Sinusrhythmus durchschnittlich 1-4 min. Kammerflimmern. Infolge der hohen Anfangsfrequenz von 194 Schl./min. steigerten sich nach 45 min. die Aktionen nur wenig auf 213/min., die Höhe der Ausschläge nahm während der Erholung um 0.9 mV im Mittel zu.

10°C Lagerung: Nach Kammerflimmern von 1-7 min. Dauer begannen diese Herzen im Durchschnitt mit 135 Schlägen/min. relativ langsam zu arbeiten, im weiteren Verlauf der normo-thermen Blutperfusion steigerte sich jedoch die Frequenz etwa auf die Schlagzahl der Abkühlkontrollen.

2°C Lagerung i. z. vorperfundiert: Nach sofortigem Kammerflimmern von 30-60 sec. entstand eine Asystolie von rund 1 min., der ein Sinusrhythmus von 176 im Mittel mit der höchsten gemessenen Anfangsspannung von 4.7 mVolt folgte. Gegen das Versuchsende erhöhte sich die Schlagzahl auf den Mittelwert von 212/min., dagegen sank gegensätzlich zur sonst erkennbaren Tendenz die Spannung der R-Ausschläge gegen Beobachtungsende auf 3.5 mVolt.

15°C Dauerperfusion: Lediglich in der Serie der dauerperfundierten Organe fanden sich Herzen, die während der gesamten Reperfusion keinen spontanen Sinusrhythmus erreichten, und während der ganzen Versuchszeit Kammerflimmern zeigten oder asystolisch wurden.

Ansonsten beendeten sie die Kammerarrhythmie nach 1-3 min. Die mittlere Schlaganzahl/min. lag um 172, wobei eine hohe mittlere Abweichung vom Mittelwert von  $\pm 52$  beobachtet wurde. Die R-Zacken-Amplitude von  $2.0 \pm 0.2$  ist signifikant geringer als bei allen Lagerungsherzen.

10°C Dauerperfusion: Für diese Herzen gilt das vorher Gesagte. Neben einem ebenfalls geringen Ausschlag der R-Zacken von  $2.1 \pm 0.46$  mVolt wiesen sie langsamste Schlagfrequenz von  $111 \pm 9$  /min auf.

## D. DISKUSSION

### I. Zur Konservierung

#### 1. Metabolite

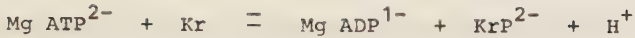
Die Entnahme des Herzens aus dem Organgefüge zur Konservierung führt infolge der Unterbrechung der im natürlichen Milieu gegebenen Bedingungen wie Substratzufuhr, Schlackenabtransport und erforderlichen Sauerstoffpartialdruck zu progredienten metabolischen Veränderungen.

Das Verhalten metabolischer Parameter des Herzens unter verschiedenen experimentellen Bedingungen wurde von zahlreichen Untersuchern beschrieben: Bing (6,7), Gerlach (30, 31), Gercken (29), Fleckenstein (26), Isselhard (45,47,48,49), Kübler (59,60), Lamprecht (65,66), Sebening (91,92), Thorn (96,97), Wollenberger (100,102) u.a.

Der wichtigste Energieträger der Herzmuskelzelle ist das ATP, das bei der Übertragung von Reduktionsäquivalenten auf die Redoxsysteme der Atmungskette durch Phosphorylierung von ADP entsteht.

Der unter aeroben Bedingungen im Vergleich dazu unbedeutende ATP-Anteil aus der Substratkettenphosphorylierung von etwa 1% (Nägle, 79) dient bei Anoxie nach Steigerung der glykolytischen Aktivität neben anderen noch vorhandenen energiereichen Verbindungen als einzige Energiequelle der Muskelzelle.

Als weiteren Energieträger enthält die Herzmuskelzelle neben unbedeutenden Mengen anderer Nucleosidphosphate Kreatinphosphat. Dieser Metabolit entsteht nach der Lohmann-Reaktion, die von Noda et al. (82) erweitert und folgendermaßen formuliert wurde:



Daneben wurde für KrP auch schon ein ATP-unabhängiger Syntheseweg vermutet. (27)

KrP wird gemäß der Lohmann-Gleichung als schnell verfügbare Energiereserve bei sinkendem ATP-Gehalt betrachtet. Daneben soll die nach Einwirkung der Phosphokreatinkinase entstehende Spaltungsenergie den Transfer des intramitochondrial gebildeten ATP zu seinen zytoplasmatischen Wirkungsstellen und besonders zu den Myofibrillen bewirken. (50,80,81). Hier ermöglicht es in noch unbekannter Interaktion mit dem Aktin-Myosin-Komplex der Myofibrillen die Muskelkontraktion.

#### a. anaerobe Lagerung

Nach dem Verbrauch des gelösten und an Häm- und Myoglobin gebundenen Sauerstoffs gewinnen diese Herzen chemische Energie in Form von ATP nur noch aus der Substratkettenphosphorylierung der Glykolyse, wobei aus 1 Mol Glucose statt 38 Mol ATP im aeroben Stoffwechsel nur noch 2 Mol ATP entstehen. (Karlson, 54)

Dabei wird durch Unterschreiten des kritischen Sauerstoffdruckes die hemmende Wirkung der Zellatmung auf die glykolytische Aktivität aufgehoben. (Pasteur-Effekt)

Die anaerobe glykolytische Energiebereitstellung wird durch Umwandlung der inaktiven Phosphorylase-b in die aktive Phosphorylase-a gestartet. Die dabei beteiligte Phosphorylase-b-kinase wird in ihrer Aktivität durch zyklisches AMP und ATP beeinflusst. (Krebs, 58). Wollenberger und Krause (102) fanden schon 17 sec. nach Anoxie einen Anstieg der Glykogenphosphorylase-a-Aktivität von 0% auf 60% der Maximalakti-

Vitt,anschließend nach 4 min.wieder ein Absinken auf 5%.

An der in den Versuchen generell beobachteten Verminderung der Konzentration an KrP,ATP und SAP nach der Konservierung erkennt man,daß trotz der Stilllegung der Herzen mit einer damit verbundenen Energiebedarfssenkung auf 20 bis 25% des Arbeitsumsatzes( 71 ) und der zusätzlichen Verlangsamung metabolischer Vorgänge durch die Hypothermie um etwa die Hälfte pro 10<sup>o</sup>C Abkühlung der Ertrag der beschleunigten Substratkettenphosphorylierung zur Deckung des Ruheenergiebedarfs nicht ausreicht.

Auf diese Diskrepanz zwischen tatsächlichem Energiebedarf und unzureichendem glykolytischen Durchsatz in vivo und in vitro wiesen besonders Bretschneider(13),Isselhard(48, 43,44),Imai(42),Burdette(15),Burlington(16),Kübler(60,62),lamprecht(66) und andere(3,17,69,71) hin.

So beträgt nach Kübler (62) der Anteil der anaeroben Energiebereitstellung im ischämischen nicht perfundierten Myokard unabhängig vom nur  $68 \pm 3\%$  des zum Stoffwechselgleichgewicht erforderlichen Gesamtbedarfs.

Die Ursache der unzureichenden Glykolysegeschwindigkeit wird in der begrenzten Aktivität einiger Schlüsselenzyme wie der Phosphofructokinase,der am Anfang des Emden-Meyerhof-Schemas stehenden Phosphorylase und Hexokinase und ebenso der am Ende dieses Stoffwechselwegs stehenden Enzyme wie der Pyruvat-kinase und der Phosphoglycerat-kinase gesehen.(60,62,63)

Bei den hier vorgelegten Versuchen entstand mit steigender Aufbewahrungstemperatur bis 15<sup>o</sup>C trotz der an den erhöhten Milchsurewerten ersichtlichen Glykolysesteigerung durch den zunehmenden katabolen Stoffwechsel ein fortschreitendes Energiedefizit. Ein Maß dafür ist die Konzentrationsabnahme der energiereichen Phosphate.

Beim Fortschreiten dieser Prozesse kann es zum Erreichen der theoretischen Grenze der Wiederbelebbbarkeit mit dem Erliegen der anaeroben glykolytischen Energiebereitstellung kommen, wenn die myokardialen ATP-Bestände nicht mehr für die Phosphorylierung von Fructose-6-phosphat zu Fructose-1,6-diphosphat bei der Phospho-fructokinase-Reaktion ausreichen. (43)

Dieses metabolische Kriterium der Wiederbelebbbarkeit wurde beim Hundeherzen mit seinem gegenüber den Rattenherzen gering höheren ATP-Gehalt experimentell bei etwa 2  $\mu$ mol/g FG ATP bestimmt. (Kübler 63 )

Diese Grenze wurde von den bei 10°C und 15°C über 4 Stunden gelagerten Herzen deutlich unterschritten, ihre Wiederbelebbbarkeit gelang jedoch in den Reperfusionsversuchen immer.

Der in allen Temperaturbereichen der gelagerten Organe gleichermaßen entstandene KrP-Verlust von 90-95% wurde von mehreren Autoren beobachtet. (45, 58, 63, 66). Zwei Erklärungen werden dafür angegeben:

Hohorst et al. (39) und Gudbjarnason et al. (34) interpretieren den Befund, daß sich bei einer Gleichgewichtskonstanten von 20 für die Lohmann-Reaktion (Carlson, 19) trotz raschem KrP-Verlust der ATP-Gehalt anfangs nur wenig ändert, dahin, daß das KrP nur mit einem geringen sog. turn-over Anteil des ATP im Reaktionsgleichgewicht stehe. Der schnelle Verbrauch dieses kompartimentierten ATP-Anteils verursache den raschen KrP-Abfall.

Gegen diese Ansicht wendet sich Nägler (80), der für den KrP-Verlust nach der von Noda et al. (82) erweiterten Kreatinphosphokinase-Reaktion lediglich eine Gleichgewichtsabhängigkeit vom Muskel-pH sieht. Danach erklärt die Milchsäureanreicherung im hypoxischen Herzmuskel die Reaktionsverschiebung zugunsten von ATP.

In diesem Sinne konnten wir die Befunde von Kübler et al. bestätigen, die eine Korrelation zwischen Milchsäureanstieg und KrP-Abfall im Herzmuskel aufzeigten. In Abb. 8 sind die diesbezüglichen Ergebnisse unserer Versuche wiedergegeben.

#### b. aerobe Dauerperfusion

Die bei 10 und 15°C dauerperfundierten Herzen weisen nach 4 Stunden KrP-Konzentrationen im Bereich zwischen 30-40% des Ausgangsgehaltes auf, ebenso beträgt ihr ATP-Gehalt über 2  $\mu\text{mol/g}$  Gewebe. Somit schien die Sauerstoffverwertung während der Konservierungsperiode gesichert.

Die Gesamtsumme der Adeninnucleoside ist dennoch etwa gleich tief erniedrigt (10°C) oder nur gering höher (15°C) im Vergleich zu den isotherm anaerob gelagerten Herzen.

Dieser Befund erklärt sich durch den ständigen Verlust der diffusiblen Abbauprodukte des AMP wie Inosin, Hypoxanthin, in geringen Mengen Adenosin und Adenin in das Dauerperfusat. (5, 30, 42) Das Absinken der Laktatkonzentration in beiden Versuchsgruppen noch unter den aeroben Kontrollgehalt dürfte ebenfalls durch den Auswascheffekt der Dauerperfusion entstanden sein.

## 2. Elektrolyte und Wassergehalt

Über den genauen Elektrolytgehalt der Herzmuskelzelle und vermutliche Unterschiede in der subzellulären Strukturierung wissen wir infolge der schwierigen Methodik weniger als über metabolische Vorgänge. Histochemische Untersuchungen an lebenden Herzmuskelzellen (35, 99) ergaben als wichtigste Zellkationen  $\text{K}^+$  und  $\text{Mg}^{++}$  bei geringen  $\text{Na}^+$ -Konzentrationen; diesen stehen als Anionen Proteine, Bicarbonat, Sulphat- und Phosphatgruppen gegenüber, die von einfachen

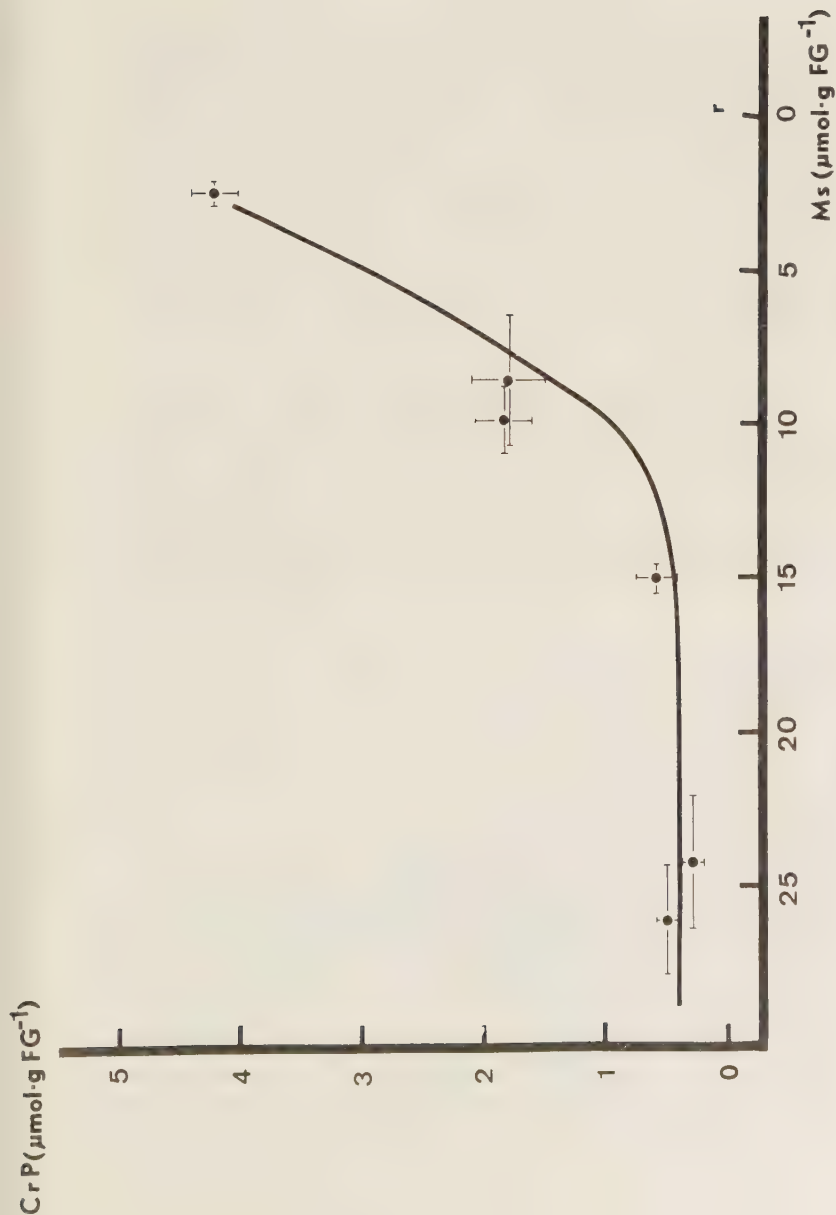


Abb. 8 : Kreatinphosphatgehalt aufgetragen gegen die Milchsäurekonzentration. Verwendet ist der Nullwert, der Konservierungswert der gelagerten Herzen und der 15 min. Perfusionswert der dauerperf. Herzen. (= Organe mit gestörtem aeroben Stoffwechsel.

Estern und Amiden bis zu den hochmolekularen Phospholipiden und Nucleinsäuren reichen.

Ein geringer Teil des  $K^+$  und  $Mg^{++}$  ist an Proteinanionen, Glykogen und Phosphate gebunden, der größte Teil jedoch in den Zellen dissoziiert und somit osmotisch aktiv. (21) Das ständige Erhalten von Zellionostase und Osmolarität ist zum Bestehen des subtilen Funktionsgleichgewichts erforderlich. Viele zelluläre Enzyme sind in ihrer Aktivität von der  $K^+$ - und  $Mg^{++}$ -Konzentration abhängig. Ein konstanter osmotischer Druck und Zellwassergehalt ist besonders für die Funktion subzellulärer Einheiten wie der Mitochondrien nötig.

Am Konservierungsende weisen jedoch alle gelagerten und dauerperfundierten Herzen einen unterschiedlichen Ödemzuwachs auf, der mit einer  $Na^+$ -aufnahme und einem  $K^+$ -Verlust verbunden ist. Dabei besteht zwischen Wassergehaltserhöhung und Natriumaufnahme eine lineare Beziehung. (Abb. 9) Für diese Darstellung wurden auch die Ergebnisse der Erholung hinzugezogen, für die diese Abhängigkeit auch gilt.

Die errechnete Regressionsgerade lautet:

$$y = 0.0169 + 75.81$$

Der Korrelationskoeffizient von 0.943 weist auf die enge Abhängigkeit der Funktion hin.

Gleichlautende Veränderungen wurden im Gehirn, Leber, Lunge und Niere der Ratte nach Oberflächenkühlung (12) und im Rattenhirn nach Perfusionskühlung (77) beschrieben.

Als Ursache dieser Gewebsschwellung in Hypothermie, die auch bei intaktem energetischen Status auftritt, gilt die von Hodgkin, Keynes und Frankenhäuser (28,38) bei Untersuchungen der Nervenleitgeschwindigkeit am Riesenaxon des Tintenfischs festgestellte Dissoziation der  $Q_{10}$ -Werte von 3:1 der aktiven gegenüber den passiven Ionenflüssen. In unteren Temperaturbereichen resultiert so ein Hervortreten passiver Ionenflüsse gemäß dem Konzentrationsgradienten mit Natrium- und Wasseraufnahme der Zelle bei Kaliumverlust.

Zu diesem als **K ä l t e s c h w e l l u n g** bezeichneten Phänomen addiert sich bei Senkung des ATP-Gehaltes unter einen Grenzwert (nach Reulen 80%, 88) durch Störung der Energiebereitstellung für den aktiven Transport eine zusätzliche Vermehrung des passiven Ionenausgleichs.

Die bei höherer Konservierungstemperatur ( $15^{\circ}\text{C}$ ) gesteigerte aktive Transportrate der Ionenpumpen vermag somit trotz geringerem energetischen Gehalt der so konservierten Organe das Ausmaß von Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt zu begrenzen.

Dies beweisen die sowohl bei gelagerten wie auch dauerperfundierten Herzen gemessenen Wasser- und Natriumkonzentrationen, die bei  $15^{\circ}\text{C}$  deutlich geringer als bei  $10^{\circ}\text{C}$  sind.

Bei Temperaturen oberhalb  $15^{\circ}\text{C}$  lässt sich nach Mitteilung einiger Autoren im entsprechend konservierten Gewebe keine wesentliche Veränderung im Kalium- und Natriumgehalt mehr messen. (2,18,78) Sie schließen daraus auf eine maximale Transportkapazität der Ionenpumpen schon bei etwa  $15^{\circ}\text{C}$ . Der auch von uns bei  $15^{\circ}\text{C}$  gefundene relativ niedrige Gewebsnatrium- und Wassergehalt stützt diese Annahme zumindest für den Natriumtransportvorgang.

Bei dem quantitativ geringer veränderten  $\text{K}^{+}$ -Gehalt des

Gewebes ist ein reziprokes temperaturabhängiges Verhalten zur Natriumbewegung nicht erkennbar.

Ein naheliegender Weg zur Verhinderung des passiven Ionenflusses in Hypothermie wurde von Keeler et al.(56) beschritten. Sie fanden nach Nierenperfusionsversuchen mit Salzlösungen besonders zelluläre  $K^+$  und  $Mg^{++}$ -Verluste und konnten durch die Verwendung von mit diesen Kationen angereicherten Perfusaten in den so behandelten Nieren höhere  $K^+$  und  $Mg^{++}$ -Konzentrationen messen, die Ultrastruktur war weniger verändert und die Funktion nach Transplantation verbessert.

Collins et al.(23) arbeitete mit Lösungen von annähernd intrazellulärer Ionenzusammensetzung, mit denen er das Gefäßsystem zu konservierender Nieren vor der anoxischen Lagerung bei  $4^{\circ}C$  füllte, und erzielte damit nach der Transplantation verbesserte Erfolge.

Die Angleichung des Extrazellulärtraumes an die intrazelluläre Ionenzusammensetzung durch eine derartige Vorperfusion vermag auch bei der Herzkonservierung eine deutliche Minderung der Elektrolytveränderungen zu erzielen, wie der Vergleich derart behandelter Organe gegenüber mit Ringerlösung vorperfundierten Herzen zeigt. (Tab. 8, 9) Bei physiologischem Natriumbestand findet sich wegen der hohen Kaliumkonzentration des Vorperfusats sogar eine Vermehrung dieses Kations um 20%. Dabei ist der Ödemzuwachs mit 1.7% der niedrigste aller Gruppen.

Die mit oxygenierter Ringerlösung dauerperfundierten Herzen (Tab. 6, 7) weisen nach der Konservierung die stärksten Elektrolytverschiebungen und den höchsten Ödemzuwachs aller Herzen auf. Dabei beträgt die Wasseranreicherung der dauerperfundierten Herzen etwa das Dreifache der gelagerten Herzen, unterhalten wird das Ödem durch eine Natriumerhöhung

um das zwei-dreifache des Normgehaltes.

Die Kaliumverluste liegen dagegen lediglich 15-20% über denen der gelagerten Herzen, was jedoch bei der Bedeutung dieses Kations für die Erregungsbildung, Erregungsleitung und Myokardfunktion in der Erholung von besonderer pathophysiologischer Bedeutung ist.

Diese schwerwiegenden Veränderungen im Wasser- und Elektrolytgehalt sind durch das bei Dauerperfusion mit Ringerlösung einerseits unverändert hohe  $\text{Na}^+$ -Angebot bei nur langsam sinkenden transzellulärem  $\text{Na}^+$ -Konzentrationsgradienten und ungehindertem Auswaschen des aus der Zelle diffundierenden Kaliums verursacht. Zum zweiten verstärkt der transvasal wirkende Perfusionsdruck von 60 cm Wassersäule an der Aortenwurzel den Wassereinstrom ins Interstitium, ohne daß er durch einen kolloidosmotischen Druck teilweise kompensiert wäre.

Es stellt sich nun die Frage nach der Natur des in allen Organen mehr oder minder ausgeprägt aufgetretenen Ödems. In der Abb. 10 ist die Gewebswasserzunahme (kg/kg TG) gegenüber der Differenz Natriumzunahme - Kaliumverlust (mval/kg TG) aufgetragen.

Aus der Steigung der eingezeichneten Regressionsgeraden mit der Gleichung:

$$y = 0.0077 x + 3.64$$

(Korrelationskoeffizient  $r = 0.942$ )

lässt sich der Kationengehalt pro Liter Ödemwasser direkt ablesen. Es ergibt sich mit 129 mval/kg  $\text{H}_2\text{O}$  unter Berücksichtigung der nicht erfaßten Anionen ein etwa isotones Ödem. Berücksichtigt man, daß der Kaliumverlust fast nur zu Lasten des Intrazellulärtraumes geht, und sich nach Ionenangebot zwischen Extra- und Intrazellulärraum ein osmotisches Gleichgewicht einstellt, so läßt sich daraus schließen,

daß das entstandene Ödem den intra-und extrazellulären Raum gleichmäßig betrifft.

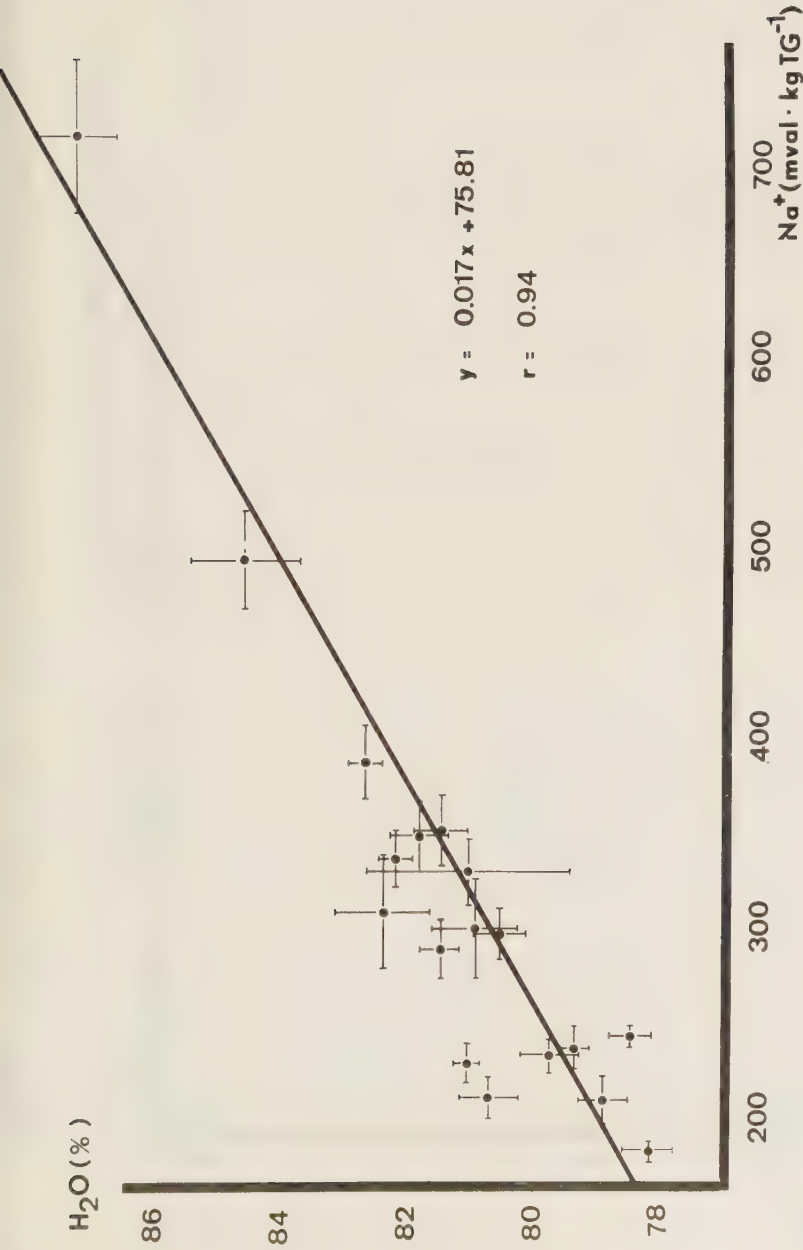


Abb. 9 : Wassergehalt der konservierten und reperfundierten Herzen in Beziehung zum Gewebsnatriumgehalt.

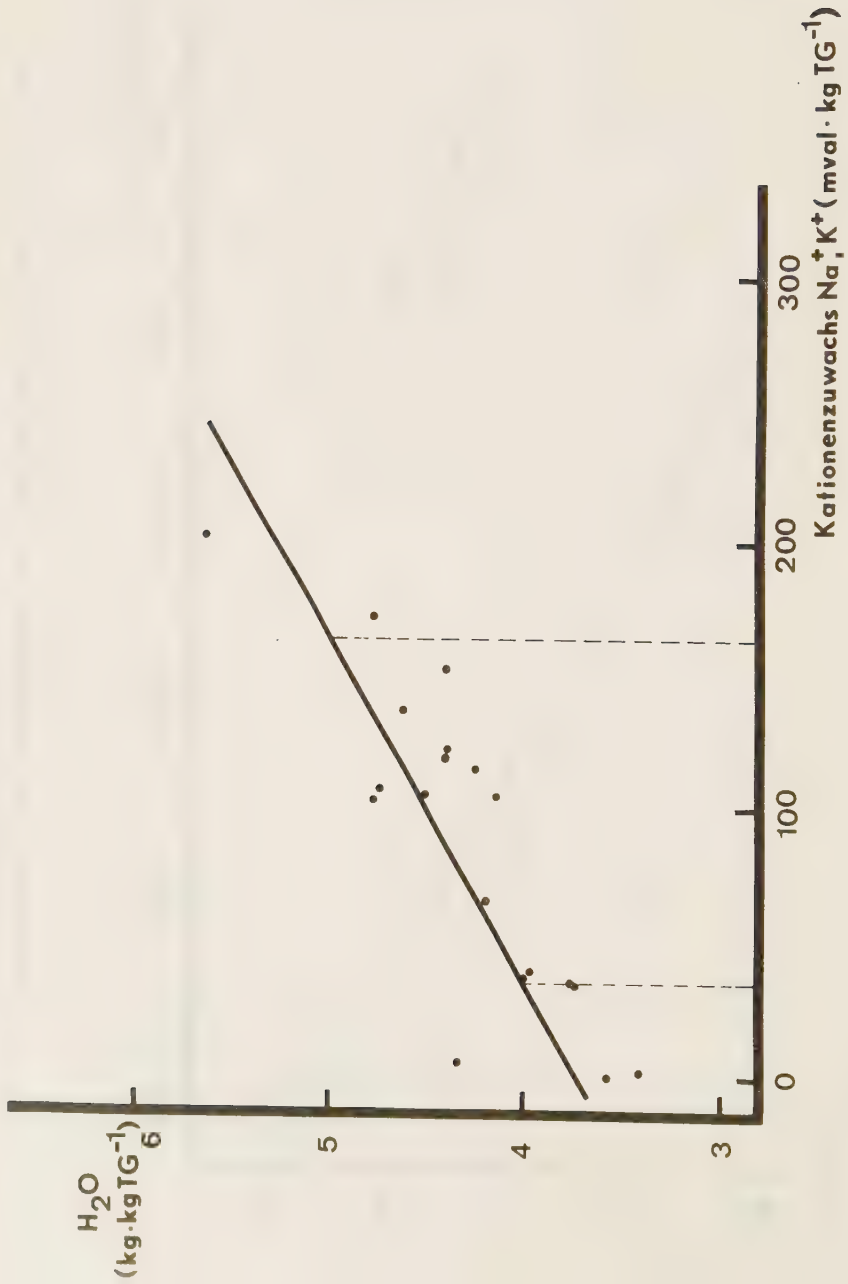


Abb. 10 : Gewebswasserzunahme in Beziehung zum Kationenzuwachs (= Differenz Natriumzunahme - Kaliumverlust)

## II. Zur Erholung

### 1. Metabolite

#### a. anaerobe Lagerung

In der postischämischen Erholungsphase konnten wir die Resynthese der energiereichen Verbindungen in zwei zeitlich getrennte Abschnitte aufteilen. Dies beobachteten auch andere Untersucher. (24,25,42,53,48)

In der raschen ersten Phase erholte sich bis 15 min. in allen Herzen KrP von teilweise nicht meßbaren Konzentrationen auf Werte um ( $2^{\circ}\text{C}$ ,  $15^{\circ}\text{C}$ ) oder sogar über die Norm der Nullherzen. ( $10^{\circ}\text{C}$ , Abkühlkontrollen)

Diese über dem Kontrollwert befindlichen KrP-Gehalte dürften dabei infolge der Entlastung des Herzens von der physiologischen Druckarbeit bedingt sein. Im Herz-Lungen-Präparat von Versuchstieren wurde unter ähnlichen Bedingungen ebenfalls eine überschießende KrP-Konzentration beobachtet. (24,37)

Die rasche Verfügbarkeit des KrP ist dadurch gegeben, daß das zu rephosphorylierende Kreatin nicht zellpermeabel ist, und wegen der Gleichgewichtslage der Lohmann-Reaktion auch von einem geringen ATP-Anteil (turn-over ATP) rasch phosphoryliert wird. (27,80) Vorbedingung dabei dürfte die rasche Beseitigung der Gewebsacidose durch Ausschwemmung und oxydative Verarbeitung der Milchsäure sein. (Abb.8)

In der ersten Zeit der Wiederdurchblutung ist die Resynthese des ATP vom Ausmaß des Verlustes der über die Monophosphatstufe abgebauten Verbindungen abhängig. Dies verdeutlicht Abb.5, die an den etwa gleich bleibenden SAP während der beobachteten Perfusion zeigt, daß die bei allen Herzen in der Erholung beobachtete ATP-Vermehrung lediglich

durch Gleichgewichtsverschiebung der ein- und zweifach phosphorylierten Nucleoside zugunsten der energiereichen Dreifachbindung erfolgt. Die im Gegensatz zu den Nucleotiden zellpermeablen Abbauprodukte, die Nucleoside und Basen Adenosin, Inosin, Hypoxanthin, Xanthin und Adenin gehen bei der Wiederdurchblutung der Herzen verloren und können bis auf das in geringen Mengen vorhandene Adenosin nicht mehr für die initiale Nucleotidresynthese verwertet werden. (1, 15, 17, 42, 46, 47, 48, 49, 53, 57)

Während dieses Erholungsabschnittes erlaubt die hohe KrP-Konzentration trotz unterschiedlicher ATP-Ausgangswerte von 6.4% (15°C) bis 60.8% (2°C) eine regelmäßige mechanische Aktivität.

Da auch von anderen Untersuchern (34, 53) bei ausreichendem KrP-Gehalt trotz ATP-Konzentrationen unter 50% eine geordnete Herzfunktion beobachtet wurde, können wir in unseren Befunden einen weiteren Hinweis für die Annahme eines durch KrP vermittelten ATP-Transfer zu dem Myofibrillenkompartiment sehen.

Die mechanische Leistungsfähigkeit der Herzen konnte bei unserer Versuchsanordnung nicht geprüft werden. Kammermeier (53) zeigte jedoch am Herz-Lungen-Präparat des Meeresschweinchens, daß die Auswurfskraft postasphyktisch sich erholender Herzen bei normalem KrP-Spiegel auch bei erst 40% der ATP-Norm vollständig vorhanden ist.

Dabei stellte er auch fest, daß sich erholende Herzen mit niederem ATP-Gehalt gegenüber verschiedenen am Herz-Lungen-Präparat Insuffizienzerscheinungen bewirkenden Pharmaka und auf Acidose empfindlicher als normale Herzen reagieren.

Die zweite Erholungsphase ist durch die Neusynthese der Purinkörper zum Ersatz der abgebauten Adeninnucleotide bestimmt(46,48,49,53) und dauert wesentlich länger als die hier untersuchten 45 min.(3,48,53).

So fand Isselhard(49) nach Asphyxieversuchen am Kaninchen in vivo,die den ATP-Gehalt der Herzen im Mittel um 24% senkten,nach 300-minütiger Erholung erst eine Gesamtsumme der Adeninnucleotide von 84% des Ausgangsgehaltes.

Die ausreichende Erhaltung von energiereichen Nucleotiden ist also bei der Konservierung anzustreben und spricht für die Lagerung bei 2°C,da diese Herzen wegen des günstigen Ausgangsgehaltes nach 45 min. mit 69.2% ATP und 81.3% SAP (verglichen mit den Abkühlkontrollen) den mit Abstand höchsten Gehalt dieser Energieträger aufweisen.

#### b. aerobe Dauerperfusion

Eine günstige energetische Ausgangslage führt nicht in jedem Fall,sondern nur in Verbindung mit gleichermaßen .. wenig verändertem Elektrolyt-und Gewebswassergehalt zu einem Erholungsvorteil.Dies demonstriert die Reperfusion der dauerperfundierte Herzen. Zwar beginnen sie die normotherme Perfusion mit höheren Konzentrationen an ATP und KrP als die isothermen Lagerungs Herzen.(Tab. 10,12) Nach 15 min.sinkt jedoch bei etwa unverändertem(10°C) oder sinkendem(15°C) ATP-Gehalt ihr KrP-Anteil auf rund 43% des Kontrollgehaltes,gleichzeitig wird eine Anhäufung saurere Metabolite der Glykolyse um das 3-4-fache beobachtet. Die längere Reperfusion dauerperfundierter Herzen bis 45 min.(Theobald,95) ergab eine weitere Zunahme des Energiedefizits und eine Zunahme der Milchsäurebildung.

Ursache der schlechteren Erholung der dauerperfundierten Herzen gegenüber den Gelagerten scheint die etwa 3-fach stärkere Ödementwicklung während der Konservierung zu sein. Diese verhindert bei der Wiederdurchblutung durch Drosselung der Mikrozirkulation die ungestörte aerobe Energiebereitstellung und führt zu hypoxidotischen Bezirken. Die dabei stattfindende Anaerobiose bewirkt eine ständige Verschlechterung der energetischen Situation.

Da die in dieser Untersuchungdauerperfundierten Herzen nach 15-minütiger normothermer Reperfusion nur gering höhere  $H_2O$ - und  $Na^+$ -Gehalte als die isothermen Lagerungs Herzen aufweisen (Tab. 11, 12), könnte man als weiteren Grund für die schlechte Erholung eine teilweise irreversible Schädigung von Zellorganellen wie der Mitochondrien, dem Ort der Atmungskettenenzyme, während der Konservierung annehmen.

Bei anoxischer 4-stündiger Lagerung konnte hingegen an Nierenmitochondrien keine Beeinträchtigung der nachfolgenden oxydativen Phosphorylierung gefunden werden (89), die einfache osmotische Mitochondrienschwellung wird als vollständig reversibel angesehen. (94)

Inwieweit die deletären Veränderungen im Wasser- und Elektrolytgehalt der dauerperfundierten Herzen doch zu einer Dauer-schädigung subzellulärer Strukturen geführt haben, kann nach unseren Befunden nicht entschieden werden.

## 2. Gewebswasser-und Kationengehalt

In der Abbildung 11 ist der  $K^+$ -und  $Na^+$ -Gehalt pro kg TG in allen untersuchten Gruppen gegeneinander aufgetragen. Die aus den Einzelwerten errechnete Regressionsgerade lautet:

$$y = -0.204 x + 407.96$$

Die Beziehung hat den ziemlich niederen Korrelationskoeffizienten von 0.784.

Aus der Steigung der Geraden lässt sich ein ungefähres Austauschverhältnis  $Na^+ : K^+$  von etwa 4-5 : 1 ablesen.

Das entstehende Ödem im Interstitium und der Zelle wird also vorwiegend vom Natrium unterhalten.

### a. anaerobe Lagerung

Die bei 10°C und 15°C gelagerten Herzen mit einer niedrigen ~~energetischen~~ Ausgangslage, dagegen infolge der temperaturbedingt gesteigerten aktiven Ionentransportrate und relativ günstiger Situation im Wasser-und Kationengehalt können nach 45 min. Kalium durch zelluläre Aufnahme im engen Bereich zwischen 93.7% und 96.5% stabilisieren. Trotz eines geringen Ödemrückganges erfahren beide Gruppen bis zum Perfusionsenden eine Vermehrung des Natriumausgangsbestandes von 20.6 mval/kg TG (10°C) und 64 mval/kg TG. ( 15°C)

Der größte Ödemrückgang und die geringsten Ionenabweichungen vom Normalwert ergibt sich nach 45 min. bei den Herzen, die am Konservierungsende neben nur geringfügigen Abweichungen im Wasser-und Kationengehalt auch einen höheren Energiebestand aufweisen, nämlich die bei 2°C gelagerten, intrazellulär vorperfundierten Organe.

Ihr Gewebswasseranteil ist mit 78.4% fast normal und lässt in der Erholung eine ungestörte Mikrozirkulation vermuten.

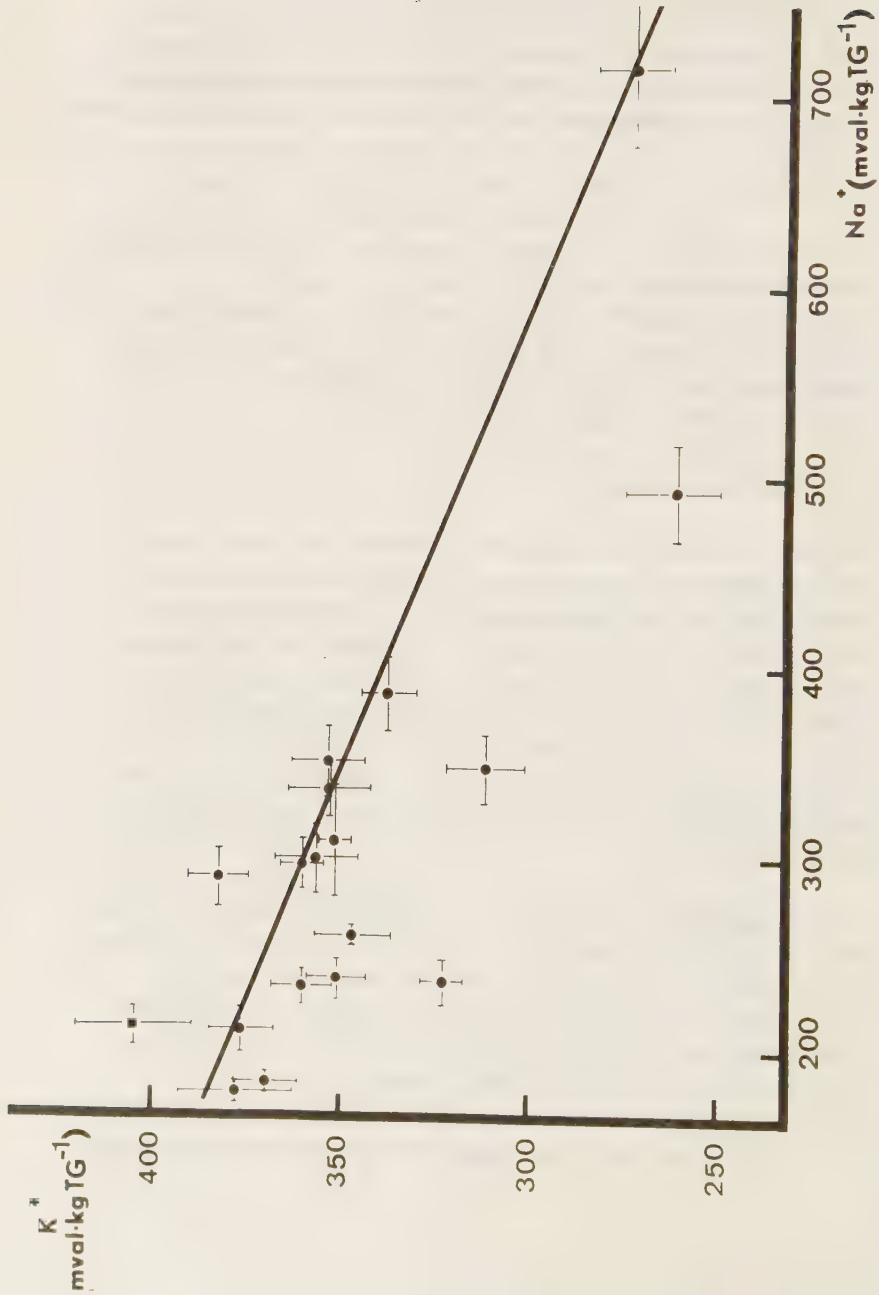


Abb. 11: Natriumgewebsgehalt in Beziehung zum Kaliumgewebsgehalt. Eingezeichnet sind die Ergebnisse aller Untersuchungsgruppen nach Konservierung und Erholung.

Der ohnehin niedrige Natriumausgangsgehalt stieg wie bei allen gelagerten Herzen während der Reperfusion, jedoch nur um den geringen Betrag von 13 mval/kg TG, der Endgehalt an Kalium liegt bei 93.8% der Norm.

Beim Vergleich mit den von Theobald(95) nur mit Ringerlösung vorperfundierten 2°C-Lagerungs Herzen, von denen eine Serie zur Erzielung eines höheren Energiegehaltes auch in Sauerstoffüberdruck (3 atü) gelagert wurden, sprechen die bei etwa ähnlichem Metabolitgehalt auch nach 45 min. eher physiologischen Wasser- und Kationenwerte eindeutig für eine Vorperfusion mit einer angenähert intrazellulären Lösung.

#### b. aerobe Dauerperfusion

Nach der 15-minütigen Reperfusion verminderten sich die anfänglich sehr starken Abweichungen im Wasser- und Kationengehalt dieser Herzen. Gegenüber den bei 15°C gelagerten Organen enthalten die isotherm Dauerperfundierten nur noch 0.6% mehr Gewebswasser und einen um 32.5 mval/kg TG erhöhten Kationengehalt ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ). Bei 10°C finden wir ein im Mittel 0.4% stärkeres Ödem und eine negative Kationenbilanz von - 12.6 mval/kg TG.

Gegen längere Erholungsversuche sprach jedoch die sich ständig verschlechternde metabolische Situation, auf deren mutmaßliche Gründe im vorhergehenden Abschnitt (Erholung der Metabolite) eingegangen wurde.

Zusätzlich nahmen die dauerperfundierten Herzen die elektrische Funktion wesentlich unzuverlässiger als die gelagerten Organe auf, was auf das anfänglich sehr ausgeprägte Ödem und die viel höheren  $\text{K}^+$ -Verluste von initial 23.8% (10°C) und 27.2% (15°C) zurückgeführt wurde.

Dadurch trat eine stärkere zeitliche Verzögerung der Restitution des normal 30 : 1 betragenden  $K_{IZ} : K_{EZ}$ -Quotienten(98) mit einer erhöhten Bereitschaft zu Kammerflimmern in den Vordergrund.

## E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 228 Rattenherzen über 4 Stunden durch anaerobe Lagerung in Ringerlösung bei 2°C, 10°C und 15°C konserviert, wobei die bei 2°C gelagerten Organe mit einer Lösung annähernd intrazellulärer Ionenkonzentration vorperfundiert wurden. Außerdem untersuchten wir die aerobe Konservierung bei 10°C und 15°C durch Koronardauerperfusion mit einer sauerstoffäquilibrierten Ringerlösung.

Mit Hilfe eines Reperfusionsmodells wurden die Herzen anschließend normotherm parabiologisch mit Frischblut perfundiert und nach 15 min. (dauerperf. Herzen) und 15, 30 und 45 min. Erholungszeit (gelagerte Herzen) auf Metabolite des Energiestoffwechsels, der Glykolyse sowie auf den Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt untersucht.

Die erhaltenen Befunde und ihre Deutung waren:

1. Kreatinphosphat sank während der anaeroben Konservierung bei allen 3 Temperaturstufen auf gleichermaßen niedrige Werte zwischen 10.5% (2°C), 8.9% (10°C) und 5.0% (15°C) ab.

Bei der Erhaltung der Adeninnucleotide wirkte sich die Verzögerung kataboler Vorgänge durch Hypothermie günstiger aus, wie die noch vorhandenen ATP-Konzentrationen von 60.7% (2°C) gegenüber 17% (10°C) und 6.3% (15°C) zeigen.

Die anaerobe Energiegewinnung durch Glykolyse vermag trotz der an dem erhöhten MS-Spiegel erkenntlichen Aktivitätssteigerung (15  $\mu$ mol/g FG bei 2°C, 24.2  $\mu$ mol/g FG bei 15°C) nicht das an der Konzentrationsabnahme energiereicher Phosphate erkennbare Energiedefizit zu decken.

Die beobachtete Zunahme des Wasser- und Natriumgehaltes ist eher von der Konservierungsart (Lagerung oder Dauer-

perfusion) und Aufbewahrungstemperatur als von der energetischen Situation der Zelle abhängig. So weisen die bei 15°C gelagerten Herzen mit 235 mval Na<sup>+</sup>/kg TG und 81.17% H<sub>2</sub>O nach Konservierungsende einen kleineren Natrium- und Wasserzuwachs als die bei 2°C gelagerten Herzen mit 269 mval Na<sup>+</sup>/kg TG und 81.26% H<sub>2</sub>O auf. Umgekehrt verloren die Herzen während der Konservierung Kalium, die negative Bilanz variierte aber im engen Bereich. (3.4% bei 2°C, 10.4% bei 15°C Lagerungstemperatur.)

2. Nach aerober Dauerperfusion finden sich bei 10°C mit 2.30 µmol/g KrP und 2.26 µmol/g ATP und bei 15°C mit 1.85 µmol/g KrP und 2.58 µmol/g ATP erheblich höhere Metabolitgehalte gegenüber der anoxischen Lagerung ein, was auf die aerobe Energiegewinnung zurückgeführt werden kann. Dagegen bewirkt die natriumreiche Dauerperfusion eine starke Natrium- und Wassergehaltsvermehrung: (10°C: H<sub>2</sub>O 87.29%, Na<sup>+</sup> 715.9 mval/kg TG, 15°C: H<sub>2</sub>O 84.61%, Na<sup>+</sup> 493.6 mval/kg TG).

Der Auswascheffekt des Dauerperfusats vermindert auch den Kaliumbestand der Herzen beträchtlich: (10°C -23.8% K<sup>+</sup>, 15°C -27.2% K<sup>+</sup>).

3. Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushalts in Hypothermie zeigen die Merkmale der sogenannten Kälteschwellung mit Überwiegen passiver Ionenflüsse. Sie können während einfacher Lagerung durch Füllen des Gefäßsystems mit einer Lösung annähernd intrazellulärer Ionenkonzentration auf ein Minimum beschränkt werden.

Der Wassergehalt dieser Herzen beträgt im Mittel 81.05% gegenüber 81.26% von isotherm gelagerten, lediglich mit Ringerlösung vorperfundierten Organen, die Natriumgewebsvermehrung ist mit 229.1 mval/kg TG zu 269 mval/kg TG um 40 mval geringer.

Infolge des kaliumreichen Vorperfusats erhöht sich der Bestand dieses Kations mit 438.1 mval/kg TG zu 346 mval/kg TG beträchtlich. (Vergleich 2°C intraz. bzw. mit Ringerl. vorperf.)

4. Während der Erholung gelagerter Organe finden wir nach 15 min. in allen Gruppen eine fast vollständige bis überschießende KrP-Synthese. ( $2^{\circ}\text{C}$ : 90.3%,  $10^{\circ}\text{C}$ : 124%,  $15^{\circ}\text{C}$ : 102.1%)

Dagegen ist die Höhe des vorgefundenen ATP-Gehaltes vom Ausmaß der während der Konservierung über die Mononucleotidstufe abgebauten Verbindungen abhängig, da sich die Summe der Adeninnucleotide während 45-minütiger Erholung kaum ändert. Die Vorteile einer höheren ATP-Bestandswahrung durch niedrigere Temperaturen setzen sich somit in der Erholung fort. (nach 45 min. Rep.: ATP-Gehalt bei  $2^{\circ}\text{C}$ : 2.72  $\mu\text{mol/g}$ ,  $10^{\circ}\text{C}$ : 2.15  $\mu\text{mol/g}$ ,  $15^{\circ}\text{C}$ : 1.84  $\mu\text{mol/g}$ )

In allen 3 Gruppen spricht der Rückgang des Milchsäuregehaltes auf aerobe Werte für einen ungestörten oxidativen Stoffwechsel während der Reperfusion.

Nach 45 min. nähern sich die von den günstigsten Werten her die Erholung beginnenden Herzen, die bei  $2^{\circ}\text{C}$  gelagerten Organe mit intrazellulärem Vorperfusat — hoher energetischer Bestand, wenig veränderter Wasser- und Elektrolytgehalt — den natürlichen Gewebwasser- und Kationgehalten am engsten. ( $\text{H}_2\text{O}$ : 78.44%,  $\text{Na}^+$ : 242.5 mval/kg TG,  $\text{K}^+$ : 346.4 mval/kg TG).

Eine Annäherung an diese Ergebnisse wird von den energiemäßig ungünstiger ausgestatteten, bei  $10^{\circ}\text{C}$  und  $15^{\circ}\text{C}$  gelagerten Herzen, deren Kation- und anteiliger Wassergehalt lediglich bei den  $15^{\circ}\text{C}$ -Herzen als günstig bezeichnet werden kann, bei weitem nicht erreicht. ( $10^{\circ}\text{C}$ , 45 min. rep.:  $\text{H}_2\text{O}$  81.04%,  $\text{Na}^+$  328.9 mval/kg TG,  $\text{K}^+$  345.7 mval/kg TG,  $15^{\circ}\text{C}$ , 45 min. rep.:  $\text{H}_2\text{O}$  80.93%,  $\text{Na}^+$  229.1 mval/kg TG,  $\text{K}^+$  356.2 mval/kg TG)

Auf längere Erholung der dauerperfundierten Organe wurde nach 15 min. Beobachtung verzichtet, da sich ihre metabolische Ausgangssituation durch das Absinken der Konzentration an energiereichen Phosphaten und infolge Milchsäurebildung verschlechterte. ( $10^{\circ}\text{C}$ : KrP 1.85  $\mu\text{mol/g}$ , ATP 2.28  $\mu\text{mol/g}$ , MS 9.81  $\mu\text{mol/g}$ ,  $15^{\circ}\text{C}$ : KrP 1.80  $\mu\text{mol/g}$ , ATP 2.09  $\mu\text{mol/g}$ , MS 8.56  $\mu\text{mol/g}$ )

Dabei bilden sich die anfangs deletären Wasser-und Kationenveränderungen gut zurück (10°C: H<sub>2</sub>O 81.8%, Na<sup>+</sup> 347.3 mval/kg TG, K<sup>+</sup> 311.6 mval/kg TG, 15°C: H<sub>2</sub>O 82.68%, Na<sup>+</sup> 386.9 mval/kg TG, K<sup>+</sup> 337.7 mval/kg TG), sodaß als Ursache des behinderten Stoffwechsels neben einer ödembedingten Drosselung der Mikrozirkulation eine Schädigung der Mitochondrien während der Konservierung diskutiert wird.

F. LITERATUR

1. Baer, H.P. und G.J. Drummond:

Catabolism of adenine nucleotides by the isolated perfused rat heart.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.J.) 127:33 (1968)

2. Beavers, W.R. und R.T. Rogers:

Hypothermia: Alterations in cardiac and skeletal muscle electrolytes.

Amer. J. Physiol. 196:706 (1959)

3. Benson, E.S., C.T. Evans, B.E. Hallaway, C. Phibbs, E.F. Freier:  
Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery.

Amer. J. Physiol. 201:687 (1961)

4. Bergmeyer, H.U.:

Methoden der enzymatischen Analyse.

Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1962)

5. Berne, R.M.:

Cardiac nucleotides in hypoxia: Possible role in regulation of coronary blood flow.

Amer. J. Physiol. 204:317 (1963)

6. Bing, R.J.:

Über den Stoffwechsel des intakten Herzens.

Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 27:145 (1961)

7. Bing, R.J., C. Chiba, A. Chrysohon, S. Gudbjarnason, P.L. Wolf:  
Metabolic, histologic and histochemical aspects of the homografted heart.

Trans. Ass. amer. Physicians 74 (1961)

8. Bloch, J.H., I.K. Longerbeam, W.G. Manax und R.C. Lillehei:  
Preservative solutions of freezing. Whole organs in vitro.  
Tr. Soc. Artif. Organs 9:139 (1963)
9. Bloch, J.H., W.G. Manax, R.G. Lillehei:  
Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation  
and hypothermia.  
J. thorac. cardiovasc. Surg. 48:969 (1964)
10. Bloch, J.H., W.G. Manax und R.C. Lillehei:  
Organ perfusion before transplantation.  
Fed. Proc. 23:237 (1964)
11. Brendel, W. und J. Reulen:  
Die Kälteschwellung des Gehirns und die Begrenzung der  
Überlebenszeit in Hypothermie.  
Klin. Wschrft 43:515 (1965)
12. Brendel, W., Ch. Müller, H.J. Reulen und K. Messmer:  
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.  
2. Beziehungen zur klinischen und biologischen Überlebenszeit.  
P.A. 288:220 (1966)
13. Bretschneider, H.J.:  
Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei  
Normo- und Hypothermie.  
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 30:11 (1964)
14. Burck, H.C.:  
Veraschungsschnellmethode zur flammenphotometrischen  
Bestimmung von Gewebsnatrium und -Kalium.  
Klin. Wo-schrift 39:715 (1961)
15. Burdette, W.J. und A. Al-Shamm:  
Changes in high energy phosphates during cardiac arrest  
Arch. Surg. 85:4 (1962)

16. Burlington, R.F., K. Whitten, C.M. Sidel, M.A. Posiviata  
und J.A. Sakkowitz:

Effect of hypoxia on glykolysis in perfused hearts from  
rats and ground squirrels.

Comp. Biochem. Physiol. 35:403 (1970)

17. Busch, E.W. und G. Gercken:

Abbau von Purinnucleotiden und Kohlehydraten im KCl  
stillgelegten Kaninchen- und ischämischen Hundeherzen.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 350:105 (1969)

18. Calkins, E., I.M. Taylor und A.B. Hastings:

Potassium exchange in the isolated rat diaphragm; effect  
of anoxia and cold.

Amer. J. Physiol. 177:211 (1954)

19. Carlson, F.D. und A. Siger:

The creatine phosphoryl transfer reaction in iodoacetate  
poisoned muscle.

J. gen. Physiol. 43:301 (1960)

20. Childs, J.W. und R.R. Lower:

Preservation of the heart.

Progr. Cardiovasc. Dis. 12:149 (1969)

21. Christensen, H.N.:

Elektrolytstoffwechsel.

Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg-New-York Seite 45 (1969)

22. Cleveland, R.J. und R.R. Lower:

Transplantation of canine heart after short-term preservation.

Transplantation 5:904 (1967)

23. Collins, G.M., M.B. Sugarman und P.I. Terasaki:

Kidney preservation for transportation (Initial perf. and  
30 hours' Ice storage.)

The Lancet, December 6 (1969)

24. Döring, H.J. und H. Kammermeier:

Das Verhalten der energiereichen Phosphorverbindungen des Myokards bei unterschiedlichen Belastungsformen sowie bei verschiedenen Arten experimenteller Insuffizienz am Herz-Lungen-Präparat.

Verh. dt. Ges. Kreislaufforsch. 27:227 (1961)

25. Fedelesova, M., A. Ziegelhöffer, A. Valachovic und M. Wubka:  
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel bei Coronar-perfusion nach hypothermer Lagerung.

P.A. 290:38 (1966)

26. Fleckenstein, A.:

Über den tatsächlichen Gehalt des Rattenherzens an Adenin-nucleotiden.

Naunyn-Schm. Arch. exp. Path. Pharmak. 135:243 (1959)

27. Förster, W. und B. E. Wahler:

Über den Einfluß verschiedener herzscheidender Substanzen auf den labilen Phosphatgehalt isolierter Meer-schweinchenaufrikel.

Naunyn-Schm. Arch. exp. Path. Pharmak. 240:Heft 1,6 (1960)

28. Frankenhäuser, B. und L. Moore:

The effect of temperature on the  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ -permeability changes in myelinated nerve fibres of *Xenopus laevis*.

J. Physiol. 169:431 (1963)

29. Gercken, G. und P. Hürter:

Metabolitkonzentrationen in akut insuffizienten Säugetierherzen: In Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart Seite 231 (1968)

30. Gerlach, E., B. Deuticke und R. H. Dreisbach:

Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel bei  $\text{O}_2$ -Mangel und seine mögliche Bedeutung für die Koronardurchblutung.

Naturwissensch. 50:228 (1963)

31. Gerlach, E., J. Pechan, P. Marko, Ch. Trendelenburg und H. Kammermeier:

Synthese von Adeninnucleotiden, Ribonucleinsäuren und Proteinen im Herzen sowie in Nieren und Gehirnschnitten während postanoxischer Erholung.

P.A. 300:12 (1968)

32. Greenberg, J.J., L.H. Edmunds und R.B. Brown:

Myocardial metabolism and postarrested function in the cold and chemically arrested heart.

Surgery 48:31 (1960)

33. Greenberg, J.J. und L.H. Edmunds:

Effect of myocardial ischemia at varying temperatures on left ventricular function and tissue oxygen tension.

J. Thorac. cardiovasc. surg. 42:84 (1961)

34. Gudbjarnason, S., P. Mathes und K.G. Ravens:

Functional compartmentation of ATP and Cratin Phosphate in heart muscle.

J. molec. and cell. cardiol. 1:325 (1970)

35. Hastings, A.B.:

Harvey Lectures 36:91 (1940-41)

37. Hochrein, H. und H.J. Döring:

Die energiereichen Phosphate des Myokards bei Variation der Belastungsbedingungen. Versuche am Herz-Lungenpräparat des Meerschweinchens.

P.A. 271:548 (1960)

38. Hodkin, A.L. und R.D. Keynes:

Active transport of cations in giant axons from sepioid and loligo.

J. Physiol. Lond. 128:28 (1955)

39. Hohorst, H.J., M. Reim und E. Bartels:  
Studies on the creatine kinase equilibrium in muscle  
and the significance of ATP and ADP levels.  
Biochem. biophys. Res. Comm. 7: 142 (1962)
40. Hutson, H.J., R.R. Rutledge und F. Gollan:  
Perfusion of isolated hearts with emulsions of plant oils  
In: Organ Perfusion and Preservation, edited by Norman, J.C., M.  
Foreland und J.J. Ramsey  
New-York, Appleton-Century-Crofts Inc. Seite 77 (1968)
41. Idriss, F.S.:  
Whole organs Preservation for Transplantation.  
The surgical clinics of North A. 47:1 (1967)
42. Imai, S., A.L. Riley und R.M. Berne:  
Effect of ischemia on adenine nucleotides in cardiac and  
skeletal muscle.  
Circulat. Res. 15:443 (1964)
43. Isselhard, W.:  
Das Verhalten des Energiestoffwechsels im Warmblüter-  
herzen bei künstlichem Herzstillstand.  
P.A. 271:347 (1960)
44. Isselhard, W.:  
Vergleich des Herzstoffwechsels bei verschiedenen Methoden  
des künstlichen Herzstillstandes und bei anschließender  
Reperfusion.  
Habilitationsschrift Köln 1963/64.
45. Isselhard, W., H. Merguet und J. Aengenvoort:  
Vergleich des Herzstoffwechsels bei verschiedenen Methoden  
des künstlichen Herzstillstandes.  
P.A. 286:336 (1965)
46. Isselhard, W.:  
Maßnahmen zur Verbesserung der Erholung des Herzens nach  
Anaerobiose  
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319:665 (1967)

47. Isselhard, W.:

Metabolism and function of the heart during acute asphyxia and in postasphyxial recovery. In: Aspects of resuscitation Acta anaesth. scand., Suppl. 29: 203 (1968)

48. Isselhard, W., W. Mäurer, J. Krebs, H. Schmitz, H. Neuhoof und H. Esser:

Stoffwechsel des Kaninchenherzens während Asphyxie und in der postasphyktischen Erholung.

P.A. 316: 164 (1970)

49. Isselhard, W., D. H. Hinzen, E. Geppert und W. Mäurer:

Beeinflussung des postasphyktischen Wiederaufbaus der Adeninnucleotide in Kaninchenherzen in vivo durch Substratangebot.

P.A. 320: 195 (1970)

50. Jakobs, H., H. W. Heldt und M. Klingenberg:

High activity of creatine kinase in mitochondria from muscle and brain.

Biochem. biophys. Res. Commun. 16: 516 (1964)

51. Jennings, R. B., J. P. Kaltenbach und H. M. Sommers:

Cell death: Electrolyte alterations in injured and dying myocardial cells

In: Electrolytes and cardiovascular diseases, Bajusz, E. Verlag Karger Basel-New-York, S. 192 (1965)

52. Jordan, J. und W. Lochner:

Über den anaeroben und aeroben Stoffwechsel des stillgelegten, künstlich perfundierten Warmblüterherzen.

P.A. 275: 164 (1962)

53. Kammermeier, H.:

Verhalten von Adeninnucleotiden und KrP im Herzmuskel bei funktioneller Erholung und nach länger dauernder Asphyxie.

Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 30, 19: 211 (1964)

54. Karlson, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie.

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Seite 66 (1967)

55. Karow, A.M. und W.R. Webb:

Tissue freezing: A theory for injury and survival.

Cryobiol. 2:99 (1965)

56. Keeler, R., J. Swinney, R.M.R. Taylor und R.R. Uldall:

The Problem of Renal Preservation.

Br. Journ. Urol. 38:653 (1966)

57. Korn, E.D. und J.M. Buchanan:

Biosynthesis of the purines.

J. biol. Chem. 247:183 (1965)

58. Krebs, E.G., D.J. Graves und E.H. Fisher:

Factor affecting the activity of muscle phosphorylase-b-kinase.

J. biol. Chem. 234:2867 (1959)

59. Kübler, W.:

Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse des Herzens in Abhängigkeit von Milchsäurekonzentration, ATP-Gehalt und Temperatur.

Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 30:211 (1964)

60. Kübler, W., N. Hähn, K. Hellberg, L.E. Orellano, C.J. Reidermeister und P.G. Spieckermann:

Beziehungen zwischen aeroben und anaeroben Energieumsatz des Herzens unter verschiedenen funktionellen Bedingungen.

Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 31:86 (1965)

61. Kübler, W.:

Nutzbare Ischämiedauer des Herzens in Abhängigkeit von der energetischen Ausgangslage des Myokards, der Kardioplegieform und der Temperatur.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 319:648 (1967)

62. Kübler, W.:

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des Myokardstoffwechsels im Angina pectoris-Anfall und beim Herzinfarkt. Bibliotheca Cardiol.

S.Karger-Verlag, Basel-New-York No. 22 (1969)

63. Kübler W.:

Grenzen der Wiederbelebung nach physiologischen und biologischen Kriterien.

Dtsch.med.Wschr. 94:1157 (1969)

64. Largiadèr, F.:

Organ-Transplantation.

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart

65. Lamprecht, W.:

Stoffwechsel, Energetik und regulatorische Mechanismen der Herzmuskelzelle.

Verh.dtsch.Ges.Kreislaufforsch. (1961)

66. Lamprecht, W., G. Michal und S. Nägle:

Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herzmuskels.

Klin.Wschr. 39:358 (1961)

67. Levy, M.N.:

Oxygen consumption and blood flow in hypothermic perfused kidney.

Amer.Journ.Physiol. 197:1111 (1959)

68. Lillehei, R.C., W.G. Manax, J.H. Bloch et al.:

In vitro preservation of whole organs by hypothermia and hyperbaric oxygenation.

Cryobiology 1: 181 (1964)

69. Lochner, W., G. Arnold und E.R. Müller-Ruchholtz:

Metabolism of the artificially arrested heart and of the gas perfused heart.

Amer.J.cardiol. 22: 299 (1968)

70. Lochner, W. und G. Arnold:

Die Temperaturabhängigkeit des  $O_2$ -Verbrauchs stillgestellter künstlich perfundierter Warmblüterherzen zwischen  $34^{\circ}C$  und  $4^{\circ}C$ .

P.A. 284:169 (1965)

71. Lochner, W. und R. Dudziak:

Stillstandsumsatz und Ruheumsatz des Herzens.

P.A. 285: 169 (1965)

72. Lower, R.R., R.C. Stofer, E.J. Hurley, E. Dong, R.B. Cohn und N.E. Shumway:

Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours.

Amer. J. Surg. 104:302 (1962)

73. Luyet, B. und F. Gonzales:

Survival of cells in embryonic heart of chick after freezing.

Biodynamica 7:61 (1951)

74. Lyons, G.W., R.H. Dietzmann und R.C. Lillehei:

On the mechanism of preservation with hyperthermia and hyperbaric oxygen.

Trans. amer. Soc. Art. Int. Organs 12:236 (1966)

75. Manax, W.G., F. Largiadèr und R.C. Lillehei:

Whole canine organ preservation.

J. amer. med. Ass. 196:1121 (1966)

76. Melrose, D.G., B. Dreyer, H.H. Bentall und J.B.E. Baker:

Elective cardiac arrest.

Lancet 269:21 (1955)

77. Mendler, N.:

Elektrolyt- und Metabolitveränderungen im Gehirn der Ratte nach Kühlung auf  $4^{\circ}-2^{\circ}C$  mit einer Herz-Lungen-maschine.

Inaugural-Dissertation München (1967)

78. Messmer, K., W. Brendel, H. J. Reulen und K. J. Nordmann:  
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. 3. Beziehungen  
zur biologischen Überlebenszeit bei künstl. Kreislauf.  
P.A. 288:240 (1966)
79. Nägle, S., Th. Hockerts und G. Bögelmann:  
Untersuchungen zum Stoffwechsel des Herzmuskels bei Ischämie.  
Klin. Wschr. 42:780 (1964)
80. Nägle, S., Th. Hockerts und G. Bögelmann:  
Die Beeinflussung des Kreatinphosphokinase-Gleichgewichts  
durch ph-Abfall im Herzmuskel unter ischämischen Bedingungen.  
Klin. Wschr. 42:780 (1964)
81. Nägle, S.:  
Die Bedeutung von CrP und ATP im Hinblick auf die Energie-  
bereitstellung-Transport und Verwertung im normalen und  
insuffizienten Herzmuskel.  
Klin. Wschr. 48:332 (1970)
82. Noda, L., S. A. Kuby und H. A. Lardy:  
Adenosine triphosphate-creatine transphosphorylase.  
J. biol. Chem. 210:83 (1954)
83. Pausesco, E., B. Fotiade, L. Ionesco und P. Nazarian:  
La consommation d'oxygène et l'utilisation des substances  
de combustion par le myokarde en hypothermie profonde.  
Annales de Chir. Thor. et Cardio-Vasculaire 1:1 (1962)
84. Pitzele, S.:  
Important factors in extracorporeal organ support with  
special reference to the heart.  
The Canadian-Journal of Surg. 14:100 (1971)
85. Proctor, E. und R. Parker:  
Preservation of isolated heart for 72 hours.  
Brit. Med. J. 4:296 (1968)

86. Reichel, H.:

Physiologische Grundlagen des künstlichen Herzstillstandes.  
Thoraxchirurgie. 9:45 (1961)

87. Reulen, H.J., P. Aigner, K. Messmer und W. Brendel:

Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. 1. Die Wirkung  
akuter Auskühlung bis 0°C und Wiedererwärmung.

P.A. 288:197 (1966)

88. Reulen, H.J.:

Energetische Störungen des Kationentransportes als Ursache  
des intrazellulären Hirnödems.

Med. Habilitationsschrift, Mainz (1967)

89. Rochmann, H., G.H. Lathe und M.J. Levell:

The effect of temperature and anoxia of kidney on the  
subsequent oxydative phosphorylation of mitochondria.

Biochem. J. 102:48 (1967)

90. Russ, C. und J.C. Lee:

Effect of hypothermia on myocardial metabolism.

Amer. J. Physiol. 208: 1253 (1965)

91. Sebening, F. und I. Trautschold:

Myokardstoffwechseluntersuchungen während des anoxischen  
Herzstillstandes beim Menschen.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 301:653 (1962)

92. Sebening, F.:

Über klinische und experimentelle Untersuchungen des Myokard-  
stoffwechsels während und nach der operativen Korrektur  
von Herzfehlern.

Med. Habilitationsschrift, München (1965)

93. Staib, J. und W. Judt:

Beitrag zur Elektrolytbestimmung im Gewebe.

Zeitschr. prakt. Anästh. Wiederbel. 5:379 (1968)

94. Tedeschi, H.:

Osmotic reversal of mitochondrial swelling.

Biochem.biophys.Acta 46: 159 (1961)

95. Theobald, P.:

Der Myokardiale Energie- und Elektrolytstoffwechsel konservierter Herzen nach hypothermer Lagerung und Perfusion.

Inaug.Dissertation München (1965)

96. Thorn, W., J. Heimann, B. Müldener, W. Isselhard und G. Gercken:  
Herzstoffwechsel in Abhängigkeit von Versuchsanordnung,  
Gewebsgewinnung und anoxischer Belastung.

P.A. 269: 214 (1959)

97. Thorn, W.:

Metabolitkonzentration im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen.

Verh.dtsch.Ges.Kreislaufforsch. 27: 76 (1961)

98. Trautwein, W.:

Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.

Ergebn.Physiol. 51: 131 (1969)

99. Whittam, R. und R.E. Davies:

Active transport of water, sodium, potassium and alpha-oxoglutarate by kidney cortex-slices.

Biochem.Journ. 55: 880 (1953)

100. Wollenberger, A.:

Energy metabolism of the failing heart.

Pharmacol.Rev. 1: 311 (1949)

101. Wollenberger, A., O. Ristau und G. Schoffa:

Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebstücke.

P.A. 270: 399 (1960)

102. Wollenberger, A. und E.G. Krause:  
Metabolic control characteristics of the acutely ischemic  
myocardium.  
Amer. J. Cardiol. 22:349 (1968)

Herrn Prof.Dr.F.Sebening danke ich für die Überlassung des Themas.Ihm und Herrn Dr.N.Mendler danke ich für die wertvollen Ratschläge und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.Herrn Prof.Dr.W.Klinner danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich auch Frau Denkert und Frau Schülgen für die große Hilfe bei der Durchführung der Gewebsanalysen.

Bei Herrn Wiesner und Herrn Priebe möchte ich mich für die Beschaffung und Versorgung der Versuchstiere bedanken.

G       LEBENS LAUF

- 1.11.1947                   Geboren in Weilerbach/Pfalz als Sohn  
des Lehrers Hermann Klein und seiner  
Frau Walburga, geb. Fendler.
- 1954-1959                   Besuch der Volksschule in Otterberg
- 1959-1967                   Besuch des Humanistischen Gymnasiums  
Speyer/Rhein. Abitur.
- 1967-1970                   Vorklinisches Medizinstudium an der  
L.M.Universität München.
- 1970-1973                   Klinisches Medizinstudium an der  
L.M.Universität München.
- 1971                        Beginn der Dissertationsarbeit im  
Labor der Herzchir., Abteilung.
- 1974                        Approbation
- 1975                        Assistent auf der Chir. Abteilung des  
Diakonissenkrankenhauses Karlsruhe
- April 1976                   Einberufung zur Bundeswehr.







